19日本国特許庁

公開特許公報

⊕特許出願公開昭53─87390

①Int. Cl.² C 07 D 487/04 A 61 K 31/40 // (C 07 D 487/04 C 07 D 205/00 C 07 D 209/00) ❸公開 昭和53年(1978)8月1日

発明の数 12 審査請求 未請求

(全90 頁)

ᡚ1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸

②特 願 昭52-138454

②出 願 昭52(1977)11月19日

優先権主張 ②1976年11月19日③アメリカ国

識別記号

ADZ

(US)@743363

⑩発 明 者 ロヴジ・ダデイ・カマ

アメリカ合衆国ニユージヤーシ イ・エジソン・エヴアグリーン ・ロード170-6ビー

同 パートン・グラント・クリステ ンセン アメリカ合衆国ニユージヤーシ イ・メチユチエン・イースト・ ラフアイエツト・ストリート35 0ビルデイング10アパートメン ト1エー

⑪出 願 人 メルク・エンド・カムパニー・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ニユージヤーシィ・ローウエイ・イースト・リンカーン・アヴエニュー126

・の代 理 人 弁理士 岡部正夫 外2名・最終頁に続く

1000

明 細 書

1. 発明の名称

1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボン酸 2. 特許請求の範囲

5 1 構造式

10

15

ルケニル及びアルアルキニル、複素環式梅 造がモノーまたはジー環式であり、 4 ~10 個の原子を有しそしてそれらの原子の1ま たはそれ以上が、酸素、硫黄及び窒素から 選択されたものでありそしてアルキル部分 が1~3個の炭素原子を有しているヘテロ アリール、ヘテロアルアルキル、ヘテロシ クリル及びヘテロシクリルアルキルからな る群から選択されたものである。前述した 基に関する置換分はアミノ、ヒドロキシル、 1~6個の炭素原子のアルコキシル、メル カプト、1~6個の炭素原子のアルキルチ オ、スルフアモイル、アミジノ、グアニジ ノ、ニトロ、塩素、臭素、弗素、シアノ及 びカルボキシルからなる群から選択された ものである。但し、RiまたはRoの1つが水 素でありそして他が1 - ヒドロキシエチル である場合は、Rit水索でない。〕の化合 物及びその医薬的に使用し得る塩、エステ ル及びアミド誘導体。

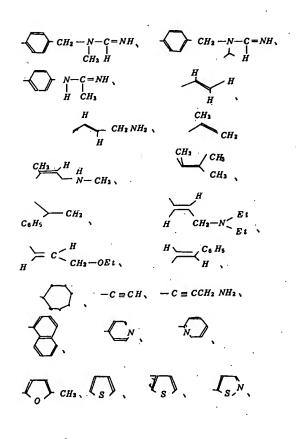
2 R*が水架でありそして R*及び R*がそれぞれ水器、 置換されたまたは置換されない 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルケニル、 アリール部分が 7 エニルでありそ 1 である特許求の範囲第1項記載の化合物。

3 構造式 OH (CH₂) nNH₂

15

(式中、nは1~4から選択された整数である)を有する特許請求の範囲第2項記載の化合物。

20 4 R¹が水素でありそして R²が水素、



 $CH_{3} \longrightarrow CH_{5} \longrightarrow C$

からなる群から選択されたものである特許 請求の範囲第1項記載の化合物。

- 6 R²が CH₃ OH でありそして R²が H である特 許請求の範囲第 4 項記載の化合物。

10

15

- 7 R²か CH₃ OHでありそして R⁸が H である特 許請求の範囲第4項記載の化合物。
- 8 R²が CH₃ OH でありそして R³が CH₂CH₂-CH₂ NH₂ である特許請求の範囲第4項記載の化合物。
- 9 R²が CF₃ CH でありそして R²が H で - ある特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 10 R⁹が C₆H₅ CH₂ CH₂ でありそして R⁸が Hで HOH ある特許請求の範囲第 4 項配載の化合物。
- 20 11 R²が CH₃ Oでありそして R³が H である特

.

- 20 R²が CH₃ OH でありそして R³が CH₂ OH でありそして R³が CH₂ OH である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 21 R²が CH₃ OH でありそして R⁸が COONa H である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 22 R²が CH₃ C < OH でありそして R³が ← CH₂ NH CH₃ である特許請求の範囲 第 A 15 記載の 4 A 55m
 - 23 R²が CH₃ OH でありそして R³が CH₂-NH₂ である特許請求の範囲第4項記載の化合物。
- 10 24 R^2 n^1 CH_3 OH でありそして R^3 n^2 H CH_2-R-C CH_3 である特許請求の範囲
 - # 4.項 記載の化合物。
 25 R²が CH₃ OH でありそして R³が H

第 4 項記載の化合物。

12 R²が CH₃ OHでありそして R³が -- CH₃ -- CH₃

13 RⁿがCH₃ OHでありそして Rⁿが OCH₃ OCH₃ である特許 摘束の範囲第 4 項記載の化合物。

14 R²が CH₃ OH でありそして R⁸が NH₂ H である特許請求の範囲第 4 頃記載の化合物。

15 R² が CH₃ OH でありそして R² が NH - C^{*} H である特許額求の範囲 第 4 項記載の化合物。

17 R²が H でありそして R⁸が **OCH**3 である特許 請求の範囲 第 4 項記載の化合物。

19 Rⁿが H でありそして Rⁿが CH₂-N < CH₂ である特許請求の範囲 第 4 項記載の化合物。

27 R² が CH₃ OH でありそして R³ が COONa である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。

28 R²が CH₃ H でありそして R³が OH でありそして R³が CH₂-N=C-NH₂ である特許請求の範囲 第 4 項配載の化合物。

29 Rⁿが CH₁ H でありそして Rⁿが H CH₂ NH₂ である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。

30 $R^2 \dot{D} \stackrel{CH_3}{\longrightarrow} OH^{\tau} \dot{D} \dot{D} \dot{\tau} \dot{L} \tau R^8 \dot{D}$

CH₃ H N— CH₃ である特許請求の範囲

第4項記載の化合物。

31 $R^2 n^2 \xrightarrow{CH_3} H$ OH^{C} D A B A A B A A B A A B A A B

H CH₂ - N (^{E t} E 4 項 記載の 化合物。

- 34 R²が → CH₃ H でありそして R³が √ S ト OH である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 35 $R^2 n^5 \stackrel{CH_3}{\sim} _{OH}^H \tau b b + t t \pi^2 n^5 \int_{N_r}^{N_r} N$

5 である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

36 $R^2 n^1 \stackrel{CH_3}{\swarrow}_H OH_{\tau b b} + C T R^3 n^1 \stackrel{N}{\nearrow}_{N_s N} N - CH_3$

である特許請求の範囲第4項配収の化合物。

37 R²が - CH₂ OH でありそして R²が CH₂ - N < CH₃ である特許請求の範囲

10

10

- 38 R²が-CH₂OH でありそして R³が (CH₂OH) である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 39 R²が CH₂ OH でありそして R³が COONa である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 40 R² が CH₂ OH でありそして R⁸ が CH₂ NH₂ である特許請求の範囲第4項記載の化合物。
- 41 R²が CH₂ OH でありそして R³が
 CH₂N-C < CH₃ である特許請求の範囲 第 4 項記載の化合物。

項記載の化合物。

- CH_3 NH_2 でありそして R^3 が CH_3 の CH_3 でありそして R^3 が CH_3 である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
 - 51 R^2 が $\overset{CH_3}{\searrow}$ H^2 でありそして R^3 が $\overset{CH_2OH}{\searrow}$ である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 52 R²が 大H でありそして R³が (このOH
- である特許請求の範囲第4項記載の化合物。
- 53 R²が → T ありそして R³が → CH₂ NH₂ でありそして R³が → CH₂ NH₂ である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 54 R^2 x^0 x^0
 - 85 R^2 が $\overset{CH_3}{\times}_H^{NH_2}$ でありそして R^8 が $\overset{C}{\times}_O$ CH_3 である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。 R^2 が $\overset{CH_3}{\times}_H^{NH_2}$ でありそして R^8 が $\overset{N}{\times}_S^N$
- 20 である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

- 42 R²が CH₂ OH でありそして F³が - CH₂-N-C-NH₂ である特許請求の範囲 H 第 4 項記載の化合物。
- 43 R²が -CH₂ OH でありそして R³が
 CH₃ H
 てある特許請求の範囲第 4
 項記載の化合物。
- 44 R²が CH₂ OH でありそして R³が CH₃ H H N CH₃ である特許請求の範囲 第 4 項記載の化合物。
- 45 R²が − CH₂ OH であり R²が−C □ C − CH₂ CH₂ である特許請求の範囲第 4 項配載の化合物。
- 46 R²が -CH₂ OH でありそして R³が N である特許請求の範囲第 4 項配載の化合物。
- 47 R² が CH₂ OH でありそして R⁸ が N である特許請求の範囲第 4 項記載の化台物。
- 48 R²が -CH₂OH でありそして Raが CH₃ S CH₃ である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- OH

 58 R²が C₆ H₅ CH₂ CH₂ C H でありそして#が

 CH₂-N CH₃ である特許請求の範囲

 第4項記載の化合物。
- OH OH でありそして R²が C₆ H₅ CH₂ CH₂ C H でありそして R²が CH₂ OH である特許請求の範囲第第4項記載の化合物。
- 60 R²が C₀H₅CH₂CH₂-C H でありそして R³が - COONa である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 61 R²が C₆H₅CH₂CH₂-C-H でありそして R⁵が

 CH₂-NH₂ である特許請求の範囲第
 4 項記載の化合物。

「特別 昭53→ 87390 (5)

62 R²か C₈H₅ CH₂CH₂ - C - H でありそして R⁵が CH₂-N-C H である特許請求の範囲 第 4 項記載の化合物。

65 2²が C₆H₅CH₂CH₂-C-H でありそして R²が N である特許請求の範囲第 4 項記 載の化合物。

66 R²か C₆ H₅ CH - CH₂ - C - H でありそして R²か COONa

→ OCHs である特許請求の範囲第 4 ○ 項記載の化合物。 (CH₂N < CH₃ である特許請求の範囲 第4項記載の化合物。

(CH₂ – NH₂ である特許請求の範囲 第4項記載の化合物。

69 R²か C₆H₅ CH - CH₂-C-H でありそして R³か COONa

である特許請求の範囲 $CH_2-N < CH_3$ 第 4 項記載の化合物。

OH
70 R²が C₆H₅CH-CH₂-C-H でありそして R³が COONa
CH₃ H である特許請求の範囲 NH₂ 第 4 項記載の化合物。

T たまる特許 請求の範囲 H CH₂-N (E₁ 第 4 項記載の化合物。

である特許請求の範囲第4項形 敷の化合物。

N である特許請求の範囲第4項
 CH₃
 記載の化合物。

TN CH₃ である特許請求の範囲第4項

20 記載の化合物。

15

76 $R^2 n^2 CH_3 - CH_2 - C - H$ $C b b + C + H n^2$

→ CH₂ − N ⊂ CH₃ である特許請求の範囲 第4項記載の化合物。

77 R²が CH₃-CH₂-C-H でありそして R³が してある特許請求の範囲第 4 項記

である特許請求の範囲第4項記 CH₂OH 載の化合物。

78 R²が CH₃ - CH₂ - C - H でありそして R³が

79 R2か CH3ーCH1ーC H でありそして R®が

戦の化合物。

である特許請求の範囲 第4項記載の化合物。

OH OH CH3 - CH1 - C - H でありそして R が CH2 - N = C - NH である特許請求の範囲 H 4 項記載の化合物。

84 R²が CH₃-CH₂-C-H でありそして R³が CH₃-N-N である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

1

53 R³が CF₃ CH(OH)—でありそして R³が (F-CH₃ N N N N である特許請求の範囲第 4 項 記載の化合物。

94
$$\stackrel{\mathcal{R}}{\underset{O}{\longrightarrow}} NH$$

(式中、 R は容易に除去できる保護基である。)の化合物をグリオキシレートエステル(エステル部分は医薬的に使用し得るエステル部分または容易に除去できる閉鎖基 R'である。)で処理せしめて構造式

$$\begin{array}{c|c}
R^2 & R^3 & OR \\
\hline
OH & OH \\
\hline
C-OR'
\end{array}$$

を有する化合物を得、次いでハロゲン化せ しめて構造式 85 R²が CH₃ - CH - であり R³が - CH₂NH₂ である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。

86 R²が CF, CH(OH)—でありそして R⁸がフエニ ルである特許請求の範囲第 4 項記載の化合 物。

87 R³が CF₃ CH(OH)— でありそして R³が CH₃ NH₃ である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。

68 R²が CF₃ CH(OH) でありそして R³が
 CH₂ COOH である特許請求の範囲第 4
 項配載の化合物。

89. R⁹が CP₃ CH(OH)— でありそして R³が — CH₃ OH である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。

90 R²が CF₃ CH(OH)— でありそして R³が H CH₃ NH₂ である特許請求の範囲第 4 項配載の化合物。

91 R²が CF₃ CH(OH)— でありそして R³が である特許請求の範囲第 4 項記 載の化合物。

(式中 X はハロゲンである。)を有する化 合物を得、次でトリフエニルフオスフイン 及びおだやかな水性加水分解で処理せしめて

$$R^{1} \xrightarrow{R^{2}} \stackrel{R^{3}}{\underset{\parallel}{O}} OH$$

$$C - OR'$$

を得、次で酸化剤で処理した後に閉環せし めることを特徴とする特許請求の範囲第 1 項配載の化合物の製法。

95
$$\Rightarrow$$

$$R^{1} \xrightarrow{R^{2}} \stackrel{\downarrow}{\bigcirc} C = 0$$

$$C = 0 R'$$

(式中、 ø はフェニルである。 R は医薬的 に使用し得るエステル部分 または容易に除 去できる閉鎖基である)の化合物を閉鎖す ることを特徴とする特許請求の範囲第1項

15

10

10

15

記載の化合物の製法。

97 R^o及び R"がフエニルである特許請求の範 囲第 9 6 項記載の化合物。

れに対する医薬担体からなる抗生医薬組成物。

102 構造式

10

15

20

10

20

$$R^{1} \xrightarrow{R^{2}} NH$$

(式中、 R¹、 R²及び R²は 特許請求の範囲第 1項に説明した通りである。)を有する化 合物。

103 構造式

(式中、Rはそれぞれ水宏または保護基から選択されたものである。)を有する化合物。

15 104 構造式

(式中RはHまたはアセチルである。)を有する特許請求の範囲第103項記載の化合物。

98 #

$$R^1 \xrightarrow{R^2} O X$$

$$O P(R'')_2$$

$$CO_2 R'$$

(式中 X はハロゲンである。)の化合物を 置換分 RPを与えるように計算されたメルカ プタン試薬 RPS H で処理することを特徴と する特許諸水の範囲第96項配載の化合物 の製法。

99 特許請求の範囲第96項記載の化合物を置換分 R³を与えるように計算された有機金属 試象で処理することを特徴とする式

の化合物を製造する方法。

100 特許請求の範囲第1項記載の化合物及び それに対する医薬担体からなが注医薬組成物。 101 単位使用形態にある特許請求の範囲第1 項記載の化合物の治療的に有効な量及びそ

105 横海式

を有する適当に保護された中間体をアルキ ル化することを特徴とする構造式

$$R^1$$
 N
 R^2
 N
 N

を有する特許請求の範囲第102項記載の 化合物の製法。

106 式

を有する化合物を基 RPを確立するように計算されたアルキル化剤で処理することを特徴とする構造式

$$R^{1}$$
 N
 R^{2}
 N
 R^{3}
 R

を有する特許請求の範囲第103項記載の 化合物の製法。 3. 発明の詳細な説明

本発明は1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸及びその6- 置換、6,6-ジ 建換及び2- 置換勝導体に関するものである。 とれらの化合物は、抗生物質として有用でありそして次の一般構造式(j)によつて示すことができる。

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & \overbrace{6 \\ 5 \\ N \end{array} & COOH$$

10 式中、 R¹、 R²及び R³は、それぞれ水素、 置 換された及び 置換されない アルキル、 アルケ ニル、 アルキニル、 シクロアルキル、 シクロ アルキルアルキル、 アルキルシクロアルキル、 アリール、 アルアルキル、

15 アルアルケニル、アルアルキニル、ヘテロア リール、ヘテロアルアルキル、ヘテロシクリ ル及びヘテロシクリルアルキルからなる群か ら選択されたものである。上述した基に関す る置換分は、アミノ、ヒドロキシ、アルコキ シル、メルカプト、アルキルチオ、アリール チオ、スルフアモイル、アミジノ、グアニジノ、ニトロ、塩素、臭素、弗素、シアノ及びカルボキシからなる群から選択されたものである。上述した複素 環式部分中の異種原子は、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されたものである。

本発明は、また、前記構造式(J)によつて示される本発明の化合物の医薬的に使用しりる塩、エステル及びアミド誘導体に関するものである。

本発明は、また、このような化合物(I)を製造する方法、このような化合物を含有する医薬組成物及び抗菌作用が必要であるときにこのような化合物及び組成物を投与することからなる治療法に関するものである。

新規な抗生物質が、なお要求されている。 不幸にして、連続した広範囲な規模の使用は 選択的に病原菌の抵抗性菌株を生するために、 抗生物質の静的有効性はない。更に、既知の 抗生物質は或る型の数生物に対してのみ有効

であるという不利点を有している。従つて、 新規な抗性物質に対する研究がつづけられて いる。

10

15

本発明の化合物(I)は、次の図式によつて有 20 利に製造される。

$$R^{1} \xrightarrow{R^{2}} OR + \bigcup_{C \to OR'} CH$$

$$(1) \qquad \qquad \downarrow \qquad \qquad \downarrow \qquad \qquad \downarrow \qquad \downarrow \qquad \downarrow \qquad \downarrow \qquad \downarrow \qquad \qquad \downarrow \qquad \downarrow$$

10

15

20

POCLs、酸化オキザリルなどを包含する。好適な塩素化手段は、ピリジン、トリエチルアミン、キノリンなどのような塩基の1~2当量(塩化チオニルに関して)の存在下においてデル、CH2CL2などのような溶剤中において(2)を塩化チオニルで処理するとでの湿度で0.5~1時間行われる。必要ならば、クロロメチル)・アゼチジノン(3)を後の反応(3)→(4)に使用するために普

式中、RI、R2及びReは前述した通りである。 R及びRは容易に除去できる閉鎖基できる。 おは、また、 医薬的に使用し得るエステル部分 であつてもよい。例えば、閉鎖基尺は、アシ ル及えは低級アルカノイル、アルアルキルカ ルポニル例えばアセチル、プロモ・ミ・ブト キシカルボニル、ベンソルオキシカルボニル、 フォルミル、トリフルオロアセチルなどまた はトリアルキルシリル例えばトリメチルシリ ルまたは 1 - プチルジメチルシリルなどであ る。代表的な閉鎖碁 R'は、置換されたまたは 置換されないアルキル、アルアルキル、アル ケニルなど例えばペンジル、P‐ニトロペン ジル、0-ニトロペンジル、ピパロイルオキ シメチル、プロモ・ィープチルなどである。 前記反応図式において、適当に置換された

前記反応図式において、適当に置換された アゼチジノン(1)をベンジルグリオキザレート のようなグリオキザレートエステルと反応せ しめて相当する1 - (ベンジルオキシカルボ ニルヒドロキシメチル)アゼチジノン(2)を形

1

通の方法によつて単離する。中間体(4)は、ジ メチルフオルムアミド(DMF)、ジメチル スルフオキシド(DMSO)、THF、ジメト キシエタン(DME)などのような溶剤中に おいて(3) をフオスフイン 例えば トリフエニル フォスフイン、トリブチルフオスフイン、ト リエチルフオスフイン、トリス‐(2 ‐シア ノエチル)フオスフインなどの 1 ~ 1.5 当量 で処理するととによつて、(3)から製造される。 普通、反応は、-20万至25℃の温度で 0.5~2時間 窒素雰囲気下で行われる。反応(4) - (5) は、加水分解または水素添加分解のよう な普通の公知の脱閉鎖方法によつて達成し得 る。脱閉鎖(4)→(5)に対する特に有利な手段は、 ナトリウムメトキシドなどのような相当する アルカリ金属アルコキシド 0.1 ~ 1.4 当量の 存在下において (4)をメタノール、エタノール などのような低級アルカノール中で処理する ととからなるアルコール分解方法による。普 通、反応は、0~25℃の温度で0.5~2時

特明 昭53- 87390(10)

間行われる。閉環反応(5)→(7)は、オキソ中間 体(6)を経て進行するそして(5)をジメチルスル フオキシド(DMSO)及び酢酸無水物(AC2O) の1:1混合物のような酸化系で処理すると とによつて達成される。他の酸化系は、例え ば DMSO 中のシクロヘキシルカルボジイミド 及び CH2 C42 中の CrOs·2 (ピリジン)を包含 する。普通、閉環工程(5)→(7)は、前述した酸 化系 (DMSO/AC2 O) 中で約0~100℃の 温度で 0.25~24時間行われるまたはベン ゼン、トルエン、ジオキサン、キシレンまた は D M F のような溶剤中で100~160℃ (オキソ化合物(6)の単離後)で加熱するとと によつて行われる。カルボキシル脱閉鎖工程 (7)→(8)は適当な R/基の加水分解、水素添加ま たは光分解のような多数の公知の方法によつ て達成される。脱閉鎖用の適当な水素添加触 媒は、白金金属及びその酸化物例えば炭素上 の白金などを包含する。水素添加用の適当な 溶剤は、メタノール、ジオキサン/ H2 O、エタ

10

15

20

10

15

20

ノール/ H2 Oなどを包含しそして1~50気 圧の圧力の水素下で行われる。水素添加は、 普通、重炭酸ナトリウムなどのような凝和な 塩 茜の任意の存在下において約25℃の温度 で5分乃至4時間行われる。

(1)との反応に使用されるグリオキザレート エステル(la) は、一20乃至25℃で1/2~ 4 時間 THF、ベンゼンまたは塩化メチレン のような溶剤中で過失素酸または四酢酸鉛の ような酸化剤で相当する酒石酸ジエステルを 酸化するととによつて製造される。酒石酸エ ステルは、25~70℃で4~48時間 DMF または DMSO のような溶剤中で RYX(X 仕塩 究、臭素または沃索である。 Pは前述した通 りである。)と反応せしめることによつてジ リチオタータレートまたはジソジオタータレー トから製造される前述したように、 R'は医薬 的に使用できるエステル部分であつてもよい。 しかしながら、医薬的に使用し得るエステル 及びアミドは、またチエナマイシンの医薬的

に使用し得るエステル及びアミド並びにその 製法に関する1976年10月18日付出願 の米国特許出顧第733,651 号の方法によつて 式(1)の遊離酸から製造することができる。従 つて、とのような医薬的に使用し得る形態及 びその製造手段に関する説明に対しては、前 述した特許出願を参照として本明細書中に入 れる。

置換されたアゼチジノン(1)は同時出願の米 国特許出顯第743,370号に説明されている。 該特許出願を(1)及びその製法に関する説明の ために参照として本明細書中に入れる。次の 図式は、との出発物質(3)の合成を要約するも のである。

(1)の製造

 $H_2C = CH - CH = CHOC CH_3$ о оссн_в ССН₃ - NH (3)

(1)の製造する前記図式において、4 - (2 - アセトキシピニル)アゼチジン・2 - オン (3)は、窒素雰囲気下約-30℃~0℃の温度 で無水ジメチルエーテルのような溶剤中にお いてクロロスルフオニルイソシヤネート及び 1 - アセトキシブタジエンのようなアシルオ キシブタジエンを反応せしめることによつて 製造される。反応中間体(2)は加水分解によつ て(3)に変換される。4 - (2 - アセトキシエ チル) - 2 - アゼチジノン(4)を与える(3)の還 元は、0~25℃の温度でエタノール、酢酸 エチルなどのような溶剤中において1~20 気圧の水素圧下で白金、パラジウム及びそれ らの酸化物のような触媒の存在下で5~~1. 時間水素添加するように普通の手段によつて 行われる。 4 - (2 - ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン(5)は、加水分解によつて(4) から得られる。8-オキソ-2,2-ジメチ ル・3 - オキサ・1 - アザビシクロ〔4, 2, 0〕 オクタン(6)は、0~40℃の温度で塩化メチ

15

20

10

15

レンのような溶剤中において三弗化硼素エー テレートのような触媒の存在下で1~40分 2,2-ジメトキシプロパンで(5)を処理する ことによつて得られる。とのようにする代り に、(5)を三弗化硼素エーテレート及びトリメ チルオルトフオルメートで処理して8-オキ ソ・2 - メトキシ・3 - オキサ・1 - アザビ シクロ[4,2,0] オクタンを与えることがで きる。この化合物を(6)→(7)または(8)の方法に 従つてモノーまたはジアルキル化することが てきる。(6)のアルキル化は(7)を与える。普通、 (6)を一80℃~0℃の温度でテトラヒドロフ ラン(THF)、エーテル、ジメトキシエタ ンなどのような啓剤中においてリチウムジイ ソプロピルアミド、水素化ナトリウム、フエ ニルリチウムまたはプチルリチウムなどのよ りな強塩基で処理し、その後 R¹ X (R¹は前述 した通りである。 X は塩素または臭素である。) のアルキル化剤(アルキル化剤は、 RI・トシ レート、 12- メシレートまたはアセトアルデ

ΞŽ;

ヒドなどのようなアルデヒドまたはケトンで あつてもよい。)を加えてモノアルキル化合 合物のを与える。必要ならば、アルキル化方 法(6)→(7)を反復することによつてジアルキル 5 化化合物(8)を(7)から得ることができる。化合 物(9)は、酸加水分解によつて(7)または(8)から 得られる。約0~25℃の温度で DMSO、ピリ ジン、アセトニトリル、塩化メチレンなどの ような溶剤中において 0.5 ~ 1 2 時間 DMS0 - 酢酸無水物、ビリジン・CrOs、シクロヘキ シルカルポジイミド/ DMSO などのような酸 化剤で(9)を酸化して(10)を与え、このものを グリニヤール試薬 R®Mg X (R®は前述した通り である。wはハロゲンである。)で処理して (11)を与える。普通、アルキル化反応 (10)→ " (11) はエーテル、THF、ベンゼンなどのよ うな溶剤中で約一780~250の温度で約 0.5~24時間行われる。

所望の閉鎖化合物(1)は、 CH2 CL2、CHC La、 THFなどのような溶剤中において約一20 ~ 2 5 ℃の温度で約 0 5 ~ 4 時間塩化アセチ ル、蟻酸酢酸無水物、トリフルオロ酢酸無水 物などのようなアシル化剤で (11)を処理する ことによつて得られる。出発物質(1)は本発明 の方法によつて本発明の化合物を製造する後 の反応のために単離することができる。

PSの導入[(9)→(10)→(11)] において、環 窒素は容易に除去できる閉鎖基 20によつて保 渡するととができる。

$$R^1$$
 NR'' NR''

式中 R"はアシルまたはトリ有機シリル例え ぱトリメチルシリル、ι・ブチルジメチルシ リル、トリフルオロアセチル、フオルミルな どである。 R"の除去は、公知の方法によつて 加水分解によつて行い(11)[またはN-閉鎖(1)から(1)]を得る ことができる。

出発物質(1)は、また、次の図式によつて製 進するととができる。

記号はすべて前述した通りである。

反応(5)→(5a) は、P-トルエンスルフオン酸、過塩素酸などの存在下においてP-ジオキサン、ベンゼンなどのような溶剤中において約0~30℃の温度で(5)を2,3-ジヒドロビランで処理することによつて達成される。中間体(5a)は、単離して前述した反応(6)→(7)→(8)に類似した方法によつてアルキル化して(7a)及び(8a)を得ることができる。中間体(9)はおだやかな酸加水分解によつて

るととができる。

10

15

15

20

$$R^{1} \xrightarrow{R^{2}} OH \qquad R^{1} \xrightarrow{R^{2}} COOH$$

$$(5) \quad COOR' \qquad COOR'$$

$$R^{1} \xrightarrow{R^{2}} N \odot \oplus_{P(\phi)_{3}} COOR'$$

$$(7') \quad COOR' \qquad R^{2} \qquad R^{3} \oplus_{P(\phi)_{3}} COOR'$$

$$(8') \quad COOR'$$

$$R^{2} \xrightarrow{R^{2}} O \quad SR^{0} \oplus_{P(\phi)_{3}} (8') \quad COOR'$$

$$(8') \quad COOR'$$

$$(6) \quad COOR'$$

上記図式において、化合物(5)は 25が水素である以外は最初に脱明した反応図式に示したものと同じである。 この化合物(5)を酸化して(6')を得る。アセトン、水性 ア HF、 水性ジオキサンなどのような溶剤中において 0~25 ℃の温度範囲で 10分~24時間ジョー

特朗 昭53- 87390(12) (7a) または(8a)から得られる。

最後に、中間体(9)は次の反応によつて分子 内アシル化(internal acylation) により 前述した図式の後の反応に対して有利に製造 し得るということを知らねばならない。

式中、 R は アシルである。 R⁰C- は R である。 R⁰は 例えば低級 アルキル、 アシルなどである。 音通、 前記 反応は、 リチウムジイソプロビルアミド、水素化ナトリウム、 水素化カリウムなどのような強塩 港 1 ~ 2 当量の存在下においてテトラヒドロフラン、 エーテル、 ジメトキシエタンなどのような溶剤中において - 78~25 Cの温度で 0.5~24時間行われる。

(j)の全合成において2-置換分 R³を確立する他の方法は、次の反応図式によつて説明す

4

ンズ試薬、 KMnO1、Ag2 O などのような種々な 酸化系を使用して実施するととができる。酸 化(5)→(6′)の好適な条件はアセトンなどのよ うな溶剤中において0~25℃の温度で10 分~ 0.5 時間(5)をジョーンズ 試薬で処理する ことからなる。(6')の塩素化は(7)を与える。 普通、塩紫化は、 CH2 CL2、THF、E12 O、CHCL3、 Co Ho などのような溶剤中において-20~ 25℃の温度で1/2~24時間(6')を塩化オ キザリル、 SOCLA、POCLS などのような塩素化 剤で処理するととによつて達成される。CH2CL2、 Et 20、THF、CoHoなどのような溶剤中において 0~25℃の温度で0.5~3時間(7)をフエ ニルメルカプタン、ブチルメルカプタン、エ チルメルカプタン、P‐ニトロフエニルメル カプタンなどのようなメルカプタンRUS H で 処理して(8')を得る。このようにする代りに、 (7') を直接(6)それから(7)及び(8)に変換すると とができる。(6)への(8') または(7')の変換は、 ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど

特別 昭53- 87390(13)

のような溶剤中において-78-25 Cの温度で10分-2 時間 $(R^8)_2$ CuLi または $(R^9)_2$ CuMoX (R^8) は 前述した通りである。) (R^8) (I) におけるように知られている。 」で処理することによつて達成される。 前述した化合物 (G) と同一であることがび (C) (C) \rightarrow (B) (I) の変換は前述した通りであることは理解されるであろう。

10

. 15

20

10

15

20

衆原子を有するアルキルシクロアルキル、フ エニル及びナフチルのようなアリール、ベン ジル、フエネチルなどのようなアルアルキル、 異種原子の1個またはそれ以上が酸素、窒素 または硫黄から選択されたものである 5~10 個の環原子を有するモノー及びジ環状構造を 有するヘテロシクリル(飽和及び不飽和)例 えばチオフエン、イミダソリル、テトラソリ ル及びフリルなど、上述したヘテロシクリル 部分を有しそしてアルキル部分が1~10個 の炭素原子を有するヘテロシクリルアルキル からなる群から選択されたものである。前述 した基に関する置換分は、アミノ、ヒドロキ シル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、塩素、 臭素、弗索、1~6個の炭素原子を有する低 級アルコキシ、メルカプト、トリフルオロメ チルのような過ハロ低級アルキル、低級アル キルチオ、グアニジノ、アミジノ、スルファ モイル及びN-置換されたスルフアモイル、 アミジノ及びグアニジノ〔N-置換分は1~

特に好適な級の化合物は、R1、RB及びR8が すべて水素である化合物並びに R1または R8が 水素であり、Rが置換された及び置換されな い1~6個の炭素原子を有する低級アルキル、 2~6個の炭素原子を有するアルケニル及び フエニルからなる群から選択されたものであ りそして R1が α - 置換アルキル (α - 置換分 はヒドロキシル、アミノまたはメルカプトで ある。アルキル部分は直鎖状または有枝鎖状 でそして1~6個の炭素原子を有す。)であ る化合物である。前述した好適な基に関する 置換分はヒドロキシル、アミノ、アミジノ、 グアニジノ、フエニル、メルカプト、カルボ キシル、トリフルオロメチル、低級アルキル チオ及び低級アルコキシル(低級アルキルチ オ及び低級アルコキシルのアルキル部分は1 ~ 6 個の炭素原子を有す。) からなる群から

選択されたものである。

保護巷として使用される好適なエステルは、 R'がベンジル、 P - ニトロベンジル、 O - ニトロベンジル、 C - ブチル、 プロモー C - ブチル、 C - ブチル、 トリクロロエチルである 化合物 または R'がピバリルオキシメチル、 アリル、 メタクリル、 (2 - メチルチオ) - エチルまたは 3 - ブテン - 1 - イルを示す化合物 てある。

本発明の生成物(I)は、無機及び有機塩基と 広範囲な種々な薬理学的に使用し得る塩を形成ある。これらは、例えば、アルカリ金属な たはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩また は重炭酸塩から誘導される金属塩及び第1級、 第2級または第3級アミン例えばモノアルキル アミン、低級アルカノールアミン、低級アルカノールアミン、低級アルキレン アルカノールアミン、低級アルキレン アルカノールアルキルに級アルキレン ン、パ・パ・ジアルアルキル低級アルキレン

当特別 昭53一 87390(14)

ジアミン、アルアルキルアミン、アミノ置換 低級アルカノール、N、N・ジ低級アルキル アミノ置換低級アルカノール、アミノー、ポ リアミノー及びグアニジノー置換低級アルカ ン酸及び窒素含有複素原式アミンから誘導さ れる塩を包含する。代表的な例は、水酸化ナ トリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウ ム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、炭酸カ ルシウム、トリメチルアミン、トリエチルア 10 ミン、ピペリジン、モスフオリン、キニン、 リジン、プロタミン、アルギニン、プロカイ ン、エタノールアミン、モルフイン、ペンジ ルアミン、エチレンジアミン、 N , N'‐ジベ ンジルエチレンジアミン、ジエタノールアミ ン、ヒペラジン、ジメチルアミノエタノール、 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール テオフイリン、N・メチルグルカミンなどか ら誘導された塩を包含する。

式([)の或る化合物において側鎖 R¹、 R²及ひ 20 R³上に結合しているアミノ基の塩もまた企図 される。とのような医薬的に使用される酸付加塩は HCA HBr、〈橡酸、酒石酸などのような有機及び無機塩から誘導される。

本発明の新規な1 - カルバ-2 - ペネム-3 - カルボン酸は種々なグラム・陽性及びグラム・陰性病原菌に対して活性な価値ある抗菌物質である。このように遊離酸及びそのア

ミン及び金属塩特にアルカリ金属及びアルカ リ土類金属塩は、有用な殺菌剤であつて歯科 - 及び 医科 装置 から感受性病原菌を除去するた めに、微生物を分離するために及び人間及び 動物の治療的使用に対して使用することがで きる。との後者の目的に対 して、当該技術に おいて知られておりそしてペニシリン及びセ ファロスポリンの投与に対して知られている 塩のような無機及び有機塩基との薬理学的に 使用し得る塩を利用し得る。例えば、アルカ リ金属塩及びアルカリ土類金属塩並びに第1 級、第2級及び第3級アミン塩のような塩を との目的に対して使用するととがでる。当該 技術によく知られている方法によつて、これ らの塩を医薬的に使用し得る液体及び固体べ ヒクルと合して、ピル、錠剤、カプセル、座 剤、シロツブ、エリキサーなどのような適当 な使用単位形態を形成せしめることができる。 本発明の新規な化合物は、種々なグラム・

陽性及びグラム - 陰性菌に対して活性な価値

10

15

15

ある抗生物質であるそして従つて人間及び家 蓄医薬として利用し得ることが判つた。それ 故に、本発明の化合物は、グラム・陽性及び グラム - 陰性菌例えばスタフイロョツカス・ <u>オーレウス、エシエリヒア・コリー、クレブ</u> シエラ・プノイモニー、パチルス・サブチリ <u>ス、サルモネラ・チフオサ、プソイドモナス</u> 及びバクテリウム・プロテウスなどによる感 染を治療する抗菌薬剤として使用することが できる。本発明の抗菌剤は、更に、動物飼料 に対する添加剤として、食品の防腐剤として 及び殺菌剤として利用することができる。例 えば、医科及び歯科装置上の有害な菌の生長 を破壊及び阻止するために工券的使用例えば 水を基にしたペイント及びペーパー・ミルの 白水中の殺菌剤として有害な菌の生長を阻止 するために本発明の抗菌剤を溶液1ミリオン 部当り抗生物質の 0.1~100部の範囲の濃 度の水性組成物として使用することができる。

本発明の生成物は、種々な医薬製剤中の活

特朗 昭53- 87390 (15)

性成分として単独でまたは組合せて使用する ことができる。これらの抗生物質及び相当する 塩をカプセル、錠剤、粉末、液状溶液、懸濁 液またはエリキサーに使用することができる。 これらの化合物は、経口的に、静脈的にまた は筋肉内的に投与することができる。

組成物は、好適には、胃-腸管による吸収 に対して適当した形態になし得る。経口投与 に対する錠剤及びカプセルは単位使用形態に 10. なし得るそして結合剤例えばシロツブ、アラ ビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガ ントゴムまたはポリビニールピロリドン、充 塡剤例えばラクヒーズ、糖類、玉蜀系澱粉、 燐酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシ ン、潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、 タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、 崩壊剤例えば馬鈴薯酸粉または湿潤剤例えば 硫酸ラウリルナトリウムのような普通の賦形 剤を含有する。錠剤は、当該技術においてよ く知られている方法によつて被覆するととが

15

20

10

15

できる。経口的液状製剤は、水性または油性 懸濁液、溶液、エマルジョン、シロツブ、エ リキサーなどの形態になし得るまたは使用前 に水または他の適当なベヒクルで再構成され る乾燥製品として提供することができる。と のような液状製剤は、懸濁剤例えばイソビト ール、シロツブ、メチルセルローズ、グルコ ーズ/糖シロツブ、ゼラチン、ヒドロキシェ チルセルローズ、カルボキシメチルセルロー ズ、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水 **索添加可食油例えばアーモンド油、分溜椰子** 油、油性エステル、プロピレングリコールま たはエチルアルコール、防腐剤例えばメチル またはプロビルア・ヒドロキシベンソエート またはソルビン酸のような普通の添加剤を含 有する。座削は普通の座削ベース例えばココ ア・バターまたは他のグリセライドを含有す

注射用の組成物は、アンプルまたは防腐剤 を添加した多使用容器の単位使用形態で与え

得る。組成物は、油性または水性ベビクル中 の懸傷液、溶液またはエマルジョンのような 形態になし得るそして懸燭剤、安定剤及び (または)分散剤のような処方剤を含有する。 とのようにする代りに、活性成分は適当なべ ヒクル例えば、役 射した 発熱性物質を含有して いない水で使用前に再構成される粉末形態に なし得る。

組成物は、また、はな及びのどの粘膜また は気管支組織を通して吸収される適当な形態 に製造されるそしてこれは有利には粉末また は液状スプレーまたは吸入剤、ロゼンジ、の ど強布剤などの形態になし得る。目または耳 に対する技与については、液状または半固体 形態の個々のカプセルとして与え得るまたは 滴下剤などどして使用し得る。代表的な使用 は、軟膏、クリーム、ローション、ペイント、 粉末などのようそ疎水性または親水性ベース 中で処方される。

また、担体以外に、本発明の組成物は、安 . 20

邁

定剂、結合剂、酸化防止剂、防腐剂、潤滑剂、 懸褐剤、粘稠剤または風味料などのような他。 の成分を含有し得る。更に、より広い抗菌活 性のスペクトルを与えるために組成物中に他 の活性成分を含有せしめることもできる。

家蓄医薬に対しては、組成物は、例えば長 時間にわたつて作用するまたは急速に活性成 分を放出する乳腺内製剤として処方すること ができる。

投与される量は、大部分、処理される被処 理者の状態及び宿主の重骨、投与の方法及び 頻度、一般的な感染に対して好適である非経 口的投与方法及び腸感染に対する経口的投与 方法などによつてきまつてくる。一般に、1 日当りの経口的使用量は、被処理者の体重1 Ly当り活性成分約15~600mからなる。 これらは1日当り1回またはそれ以上の使用 によつて投与される。成人に対する好適な1 日当りの使用量は、体重1 14 当り活性成分約 80~120季の範囲にある。

本発明の組成物は、例えば固体または液体の経口的に摂取できる使用形態のような幾つかの単位使用形態で投与するととができる。単位使用の液体または固体の組成物は、活性物質 0.1 ま~9 9 %を含有し得る。好適な物は、一般に活性成分 1 5~1500 %を含有する。しかしながら、一般に、約2 5 0~1000 %の範囲の使用量を使用するととが好適は、普通のである。非経口的投与においては、単位使用は、等するというに企図された可溶性粉末中の純粋な化合物である。

以下の例は本発明の生成物、製法、組成物または治療方法を説明するためのものであつて限定するために示すものではない。 反応温度はすべてでである。

例 1

10

15

15

20

<u>1-カルバ-2-ペネム-カルボン酸及びそ</u> のペンジルエステル及びナトリウム塩の製造

1

29を含有するジエーンースターク水分離器 及び商下漏斗を具備した3頭 フラスコ中のベ ンゼン(80ml)に溶解する。溶液を CaH2 がもはや反応を示さなくなるまで遺流する。 前述したベンジルグリオキザレート及びその 水化物をベンゼン(80㎡) 化溶解しそして アゼチジノンの還流溶液に1時間にわたつて 商加し次に反応混合物を更に3時間還流する。 反応混合物を冷却し次に沪過する。沪液を蒸 発し次に残留物をメタノール18を含有する . 2 5 ま酢酸エチル/ベンゼンを使用してシリ カゲル上でクロマトグラフィー処理して生成 物 1-(ペンジルオキシカルボニルヒドロキ シメチル)‐4‐(2‐アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノン 1.8 5 9 を得る。 IR/#: 2. 8(OH)、5. 7 (プロード、β-ラクタムエス テルカルポニル)。 NMR♂: 2. 0S(CH₂ -℃)、 2. $01m(-CH_2-CH_2-O-CCH_3)$, 2. 4 ~ 3. 4m (C-2H), 3, 7 m(C-3H), 4. 05 $g(-CH_2-O-C-CH_3)$, 5. 24 s (Cs Hs -CH2), 7. 33 s (Cs Hs).

 $R=H_1 - CH_2 C_6 H_5 Na^{\bigoplus}$

工程 A: 1 - (ベンジルオキシカルボニルヒ ドロキシメチル) - 4 - (2 - アセ トキシエチル) - 2 - アゼチジノン OCCH₃

CO2 CH2 Ce H6 P で P を P トラヒ ドロフラン (THF) 8 ml に密解し次にN2 下に かく。 THF(80 ml) に密解した過沃素酸 1.79を一度に加え次に反応混合物を25℃で30分はけしく攪拌する。得られた溶液を 戸過し、戸液を蒸発し、残留物をベンゼン (50 ml) に入れ、再び戸過し次に蒸発して 水化物と混合したベンジルグリオキザレートを得る。4-(2-アセトキンエチル)アゼチジノン1.09を水をつかまいるための CaH2

Ē

<u>工程 B</u>: 1 - (ベンジルオキシカルボニルク <u>ロロメチル) - 4 - (2 - アセトキ</u> <u>シエチル) - 2 - アゼチジノン</u> OCCHs

COOCHI Co Hs
1 - (ベンジルオキンカルボニルレドロキ
シメチル) - 4 - (2 - アセトキンンエチルル)
- 2 - アゼチジノン(1.8 %)を N2 下で THF
3 0 叫中に溶解したにー2 0 でに活かった。
ビリジン0.4 5 叫を加えたのでは分でにある。
ビリジン0.4 5 叫を加えりを 2 0 でで5 かれたのではからででする。
にかける。反応をからしているがでする。
はからのででする。反応などではないででする。
がでする。のではは1 - (でもかとしてカトとのではないができないがでする。
は、ボニルクトとで使用する。
にではないのでで使用する。

特朗 昭53- 87390(17)

工程 C: 1 - (ベンジルオキシカルボニルメ チレントリフエニルフオスフオラニ ル) - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アセチジノン

OCCH₃
OCCH₃
OCCH₃

10

15

20

15

ルポニルメチレントリフエニルフオスフオラ

間提拌する。大部分のメタノールを減圧除去する。残留物を CH₂ CL₂ 150 ml に入れそして出 7 の優衡液で1回繰し、次に乾燥蒸発する。残留物を溶離剤として酢酸エチル中の5 メタノールを使用してシリカゲル上でクロマトグラフイー処理して1-(ベンジルオキシカルボニルメチレントリフエニルフオスフオラニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン 2.4 9 を得る。

10 I R.μ: 2.9(OH)、5.72(β-ラクタム)、 6.1(エステルカルボニル)。

<u>工程 B</u>: ベンジル - 1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート

COOCH₂ C₆ H₅

工程 D からの 1 - (ベンジルオキシカルボニルメチレントリフエニルフオスフオラニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン(0.546 9)をジメチルスルフオキシド(DMSO) 1 0 ml に容解し次に酢酸無水物

ニル) - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2・- アゼチジノン 2 9 9 を得る。

I R.μ: 5.7 (β-ラクタム、アセトキシ エステル)、 6.1 (ベンジルエス テル)。

NMR. δ : 1.95 ($CH_3 - C$), 4.74 EU 5.06 (C_6H_5 CH_2 O).

工程 C からの 1 - (ベンジルオキシカリボニルメチレントリフエニルフオスフオラニル) - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アセチジノン(2.9 %)をメタノール(1 0 0 ㎡) に容解し次にナトリウムメトキシド 0.300 % で処理する。反応混合物を Na 下 2 5 ℃で 1 時

.....

1 0 mlを加える。反応混合物をNa下 2 5 ℃で3.5 時間攪拌する。酢酸無水物及び DMSO を2 5 ℃で被圧下で除去し次に残留物を溶離剤としてベンゼン中の25 %酢酸エチルを使用したシリカゲル上の分離薄層クロマトグラフイーによつて精製してベンジル・1 - カルバ・2 - ペネム・3 - カルボキシレート 0.081

UV. λmaz (H2 0/ジオキサン) 269、E= 5500。

M. S. M+ 243

IR μ : 5.59 (β - ラクタム)、5.78(エステル)、6.19 (C = C)。

NMR8 : 7. 3 $(C_6 H_5)$, 6. 36 t(C-2H), 5. 2 $t(C_6 H_6 CH_2 O)$ 4. 2m(C-5H), 2. $5 \sim 3.7m(C-6H8C)$ C-1H)

<u>工程 F</u>: <u>ナトリウム 1 - カルバ - 2 - ベネ</u> ム - 3 - カルボキシレート

- "特別 昭53— 87390(18)

工程 E からのベンジル 1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート (0.010 を)をジオキサン 1 ml に溶解し、 H2 O 1 ml 及び 内 7 の 0.5 モル燐酸塩緩衝液 0.01 ml で処理し、10 を Pd/c 触媒 0.002 を加え次に反応混合物を 4 0 封度のH2下で 7 分環元する。触媒をデ去し次に水で洗滌する。 戸液及び洗液をCH2 C L2 で抽出し次に水性相を濃縮し次に凍結乾燥してナトリウム 1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートを得る。 U. V. λmaz 262 mm。

例 1 a

10

15

ジ - 0 - ニトロペンジルタータレートの製造

酒石酸(15.0%、0.1 モル)を水40 mdに 容解し次に水酸化リチウム(8.4%、0.2 モル) で処理する。得られた溶液を減圧蒸発して少容量となし次に残留物を P・ジオキサンで処理する。得られた沈澱を沪過し次に真空乾燥してジ・リチウムタータレート(17.7%)を 得る。

3

ルタータレート、ジピパロイルオキシメチルタータレートのような酒石酸の担当するジェエステルを与える。これらは、例1のジェベンジルタータレートに代るべきものとして使用することができる。

(6) 2

10

15

トランス - 3 - イソプロピル - 4 - (2 - ア セトキシエチル) - 2 - アゼチジノンの製造

アザビシクロ〔4・2・0〕 オクタン

THF20mlをNa下におき、ジイソプロピルアミン 1.5 4mlで処理し次に-78℃に冷却する。ヘキサン 5.6 ml中のn-ブチルリチ

ジ- リチウムタータレート (9.46% 0.0585 モル)を D M F 2 0 0 W に懸濁し次に塩化 O - ニトロベンジル (2 0 %、 0.117 モル)及 び沃化ナトリウム (7.5 %、 0.117 モル)で 処理する。混合物を N₃下 6 5 ℃で 2 ½ 日 攪拌 する。

溶剤を真空除去し次に得られたペーストを 水及びチオ硫酸ナトリウム(5%)で処理する。得られた固体を沪過し次に乾燥してジー の-ニトロペンジルタータレート(17.0%、 0.040 モル、69%、融点128℃)を得る。

NMR(DMSO) δ : 4. 8 d(j=7, H-C-OH), 5. 23 d (j=7, H-C-OH),

5.7。(O-CH2-CeH4-NO2)、7.73 及び 8.2 m (芳香族 H)。

P - ニトロベンジルブロマイド、ベンジル ブロマイド、ピパロイルオキシメチルクロラ イドのような F X (式中 X = C1、Br または I) によるジ・リチウム塩の同様な処理は、ジ・ P - ニトロベンジルタータレート、ジベンジ

ウム 1.9 7 M の溶液を 5 分にわたつて滴加す る。反応混合物を一78℃で10分攪拌し次 **にTHF15 ml中の8-オキソー2,2-ジ** メチル・3・オキサ・1・アザビシクロ〔4・ 2・0]オクタン 1.5 5 8 で 5 分にわたつて簡 加処理する。更に10分後に、ヘキサメチル フオスフオルアミド 1.9 7 配を加える。混合 物を更に10分攪拌し、次に沃化イソプロピ ル2 mlで処理する。反応混合物を一78℃で 1 5 分提拌し、次に2 5 ℃に加温し次に15分 提拌する。反応混合物を EtOAo でうすめ、H7 の燐酸塩緩衝液で1回洗滌し次に乾燥蒸発す る。 残留物を溶離剤として 2 5 % EtOAc/CoHo を使用するシリカゲル上でクロマトグラフイ - 処理して8-オキソ-2,2-ジメチル-7α-イソプロピル-3-オキサ-1-アザ ビシクロ〔4・2・0〕オクタンを得る。

IR. μ: 5.7 (β-ラクタム)。

NMR8 : 0.96d, 1.06d(CH₃-C-H), 1.4e,

-714-

墙

-714-

1. 76s(ゲムジメチル)、1. 9 m (C-5H)、2. 59 d, d (C-7H)、3. 33 m (C-6H)、3. 83 d, d (C-4H)。

<u>工程 B</u>: トランス - 3 - イソプロピル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - ア

ゼチジノン

5

1.5

20

15

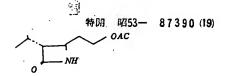
8 - オキソー2、2 - ジメチルー7 α - イソプロビルー3 - オキサー1 - アザビシクロ [4·2·0] オクタン1.0 g を酢酸 8 ml に溶解し次に H2O 2 ml を加える。混合物を65℃で1.25時間加熱する。酢酸及びH2Oを減圧下で除去し次に幾留物を Ce Heに入れ次に蒸発して3 - イソプロビルー4 - (2 - ヒドロキシエチル)アゼチジノンを得る。

<u>工程 C</u>: トランス - 3 - イソプロビル - 4 -<u>(2-アセトキンエチル) - 2 - ア</u> ゼチジノン

24

例 3

沃化イソプロビルの代りに臭化ベンジルを使用してして8-オキソ-3-オキサ-2,2-ジメチル-1-アザビシクロ〔4·2·0〕オクタンから8-オキソ-3-オキサ-2,2-ジメチル-7α-ベンジル-3-



工程 B からのトランス・3・イソプロピル・4・(2・ヒドロキシエチル)・2・アゼチジノンを CH2 CL2 1 0 配にとかし次に0 でに冷却する。ピリジン 0.7 5 配を加え次に値化アセチル 0.392 配を滴加する。混合物を 0 でで1 5 分それから2 5 でで更に1 5 分攪拌する。反応混合物を蒸発乾涸する。 残留物を溶離剤として5 0 を E tOAo/Ce He を使用して3・イソプロピル・4・(2・アセトキシエチル)・アゼチジノン 0.652 9 を得る。

 $IR\mu$: 5.7(プロード β -ラクタム-エステル カルボニル)、3.5 N H

NMR、 δ : 1.0d、1.1d($CH_1 > CH$)、2.0 m

($CH_3 > CH$ 及び $CH_2 - CH_2 - OAC$)、2.63d(C-3H)、3.43 ι , ι (C-4H)、4.13 ι ($CH_2 - OAC$)、7.03 (NH)。

オキサ・1 - アザビンクロ〔 4.2.0 〕オクタンが得られる。

 $I R \mu$: 5.73 (β-ラクタム)。

NMR δ : 1.33s, 1.75 \circ ($\mathcal{F} \land \mathcal{S} \lor \mathcal{F} \nearrow \mathcal{F} \lor \mathcal{F}$),
1.74 $_m$ (C -5H), 3.0 d, d (C_6H_5 - CH_2),
3.73 d, d (C -2H), 7.25 \circ (C_6H_5) \circ

<u> 工程 B</u>: トランス - 3 - ベンジル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチ ジノン

8 - オキソ・2 , 2 - ジメチル・7 α - ベンジル・3 - オキサ・1 - アザビシクロ [4.2.0] オクタン (1.0 g) を酢酸 8 配及 びH₂ O 2 配に溶解し次に 6 5 ℃で 1.2 5 時間 加熱する。酢酸及び H₂ O を被圧除去し次に残留物を C₆ H₆ に入れ次に蒸発してトランス・3 - ベンジル・4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンを得る。

特別 昭53- 87390(20)

<u>工程 C</u>: トランス - 3 - ベンジル - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチ ジノン

トランス - 3 - ベンジル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンをトランス - 3 - イソプロビル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンのアセチル化に対して説明したようにアセチル化してトランス - 3 - ベンジル - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノンを得る。

(FI) 4

10

20

5

1.0

15

20

15 ナトリウム 6 α - (1 - ヒドロキシエチル)
 - 1 - カルバ - 2 - ペネム - 3 - カルボキシ

2. 85 m (C - 1H), 3. 4 m (C - 6H), 4. 2 m (C - 5H), 5. $25 s (C_6 H_5 CH_2)$, 6. 45 t (C - 2H), 7. $35 t (C_6 H_5)$.

COOCH2 C6 H5

工程 B: ベンジル 6 α - (1 - ヒドロキシエ チル) - 1 - カルバ - 2 - ベネム -3 - カルボキシレート OH

4.5

ベンジル 6 α - (1 - メチルチオメチレンオキシ) - エキル - 2 - ベネム - 3 - カルボキシレート(0.100 g)をアセトニトリル 4 ml 及び水 1 ml にとかす。塩化第二水銀 1.5 当量を加えそして混合物を 2 5 ℃で 4 時間 境拌する。反応混合物をセライトを、通して沪過し次に EiOAC で洗滌する。沪液及び洗液を塩化アンモニウの溶液で洗滌し次に乾燥蒸発する。残留物を分離用 T L C (50 ≤ EiOAC/Cs Hs、シリカゲル)によつて精製してベンジル - 6 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 -

<u> 工程 A</u>: ベンジル 6 α - (1 - メチルチオメ <u> チレンオキシ</u>)エチル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート

トランス・3・イソプロピル・1・カルバ
・4・(2・アセトキシエチル)・2・アゼ
チジノンをベンジル・6 α・イソプロピル・
1・カルバ・2・ペネム・3・カルボキシレ
ートに変換することについて前述した方法に
よつて、トランス・3・(1・メチレンオキ
シ)エチル・4・(2・アセトキシエチル)
・2・アゼチジノンからベンジル・6 α・
(1・メチルチオメチレンオキシ)エチル・
1・カルバ・2・ペネム・3・カルボキシレートを得る。

I R.μ: 5.6(β-ラクタム)、5.79(エス テル)、6.2(C=C)。

 NMR^{β} : 1.334 (CH₂-CH), 2.17 s(CH₃ S),

ペネム・3 - カルボキシレートを得る。

<u>工程 C</u>: ナトリウム 6 α - (1-ヒドロキシ <u>エチル) - 1 - カルバ - 2 - ペネム</u> - 3 - カルボキシレート

ベンジル 6 α - (1 - ヒドロキシエチル)
- 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートを例 1
の工程 F に説明した方法を使用して水素添加せしめてナトリウム 6 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートを得る。

例 5

<u>ベンジル - 6 α - ベンジル - 2 - ペネム - 3</u> - カルボキシレート

特明 昭53- 87390 (21)

トランス - 3 - イソプロピル - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノンをベンジル - 6 α - イソプロピル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートに変換することについて説明した方法によつて、トランス - 3 - ベンジル - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノンからベンジル - 6 α - ベンジル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートが得られる。

10 $I R \mu$: 5.59 (β-ラクタム)、5.79(エステル)、6.19 (C=C)。

NMR δ : 2.73 m(C-1H), 3.2 d, d(C₆H₅ - CH₂C), 3.5 m (C-6H), 4.05 t, d(C-5H), 5.26 \circ (C₆H₅ CH₂ - O), 6.4 t(C-2H), 7.26 \circ \triangleright \triangleright \triangleright 7.36 \circ (C₆H₅) \circ

<u>ナトリウム - 6 α - ベンジル - 2 - ベネム -</u> カルボキシレート

例1の工程 F に説明した方法を使用してベンジル - 6 α - ベンジル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートを水素添加せしめてナトリ

2 , 2 - ジメチル・1 - アザビンクロ〔4.2。 0) - オクタンのリチウムエレノートを製造する。 このエレノートを一 7 8 ℃で過剰のアセトアルデヒドで処理し次に反応混合物を2 5 ℃に加温し次に1 5 分攪拌する。 前述したように処理して8 - オキソ・3 - オキサ・2, 2 - ジメチル・7 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビンクロ〔4.20〕 - オクタンを得る。

工程 B: 8 - オキソ - 2 , 2 - ジメチル - 7 a

- (1 - メチルチオメチレンオキシ)

- エチル - 3 - オキサ - 1 - アザビ
シクロ (4.2.0) - オクタン

ウム 6 α - ベンジル - 2 - ペネム - 3 - カル ホキシレートを得る。

941 6

トランス・3・(1-メチルチオメチレンオ キシ)・エチル・4・(2・アセトキシエチ ル)・2・アゼチジノンの製造 OCH₂SCH₃OAC

8-オキソ-3-オキサ-2,2-ジメチル-7α-イソプロピル-1-アザビンクロ (4,2,0)-オクタンの製造において説明したようにして、8-オキソ-3-オキサ-

QCH₂ SCH₃

8 - オキソ - 3 - オキサ - 2 , 2 - ジメチ $\mu - 7\alpha - (1 - E + \mu + \nu + \nu + \mu) - 1 - \mu$ アザビシクロ(4,2,0) - オクタン(1.04%) をNa下でDMF 5·ml K溶解し次に水素化ナト リウム (0.330 %、鉱油中 57 %、1.5 当量) で処 理する。反応混合物を1時間攪拌する。クロ ロメチルメチルスルフイド(0.964 配、2当量) を加え次に反応混合物を更に2時間攪拌する。 酢酸(0.5 ml)を加えて過剰の水素化ナトリ ウムを分解し次に反応混合物を40℃以下で 減圧蒸発乾涸する。残留物をCH₂CL₂ に入れ、 水で洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物を クロマトグラフイー処理して8-オキソー2, 2 - ジメチル - 7 α - (1 - メチルチオメチ レンオキシ) - エチル - 3 - オキサ - 1 - ア ザビシクロ(4.2.0) - オクタン(0.275 %) 及び回収出発物質(0.435 %)を得る。

20

15

15

特別 昭53- 87390(22)

IR.μ: 5.7 (β-ラクダム)。

5

10

 $NMR.\delta$: 1. 25d (CH_3 - CH -)、1. 42 及び 1. 73。 (ゲムジメチル)、2. 16。(CH_3 - S)、 1. 85 m(C - SH)、2. 85 m(C - SH)、3. 83 d, d(C-4H)、4. 1 $m(CH_2$ - CH -)、 4. 8d, d(O- CH_2 - S)、3. 6 m(C-SH)。

<u>工程 C: トランス・3 - (1 - メチルチオメ</u> <u>チレンオキシ)エチル・4 - (2 -</u> ヒドロキシエチル) - 2 - アセチジ

OCH2SCH3

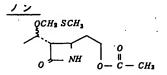
8-オキソ・3・オキサ・2,2・ジメチル・7 α・(1・メチルチオメチレンオキシ)・エチル・1・アザビンクロ[4・2・0]・オクタン(0.4609)を酢酸8 型及び H₂ O 2 叫に俗解し次に25 Cで48時間放置する。酢酸及び H₂ Oを被圧下で除去する。残留物を分離用ア L Cによつて精製してトランス・3・

اق .

例 7 ナトリウム - 6 α - イソプロピル - 1 - カル バ - 2 - ペネム - カルボキンレートの製造

(1-メチルチオメチレンオキシ)エチル・4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを得る。

<u>工程 D</u>: トランス - 3 - (1 - メチルチオメ <u>チレンオキン)エチル - 4 - (2 -</u> アセトキシエチル) - 2 - <u>アゼチジ</u>



トランス・3・(1・メチルチオメチレンオキシ)エチル・4・(2・ヒドロキシエチル)・2・アゼチジノンを、トランス・3・(イソプロピル)・4・(2・アセトキシエチル)・2・アゼチジノンの製造において説明したようにアセチル化してトランス・3・(1・メチルチオメチレンオキシ)エチル・4・(2・アセトキシエチル)・2・アゼチジノンを得る。

I R. μ : 3. 0 NH、5. 7 (プロードβ - ラクタ

 $\frac{K}{2}$

I R.μ: 2.9(OH)、5.7(ブロードβ-ラク ソム-エステルカルボニル)。

20

トランス・1・(ペンジルオキンカルボニルヒドロキンメチル)・3・イソプロピル・4・(2・アセトキシエチル)・2・アゼチジノン(0.395 g)を例1の工程 B の方法によつてピリジン(0.094 m6)及び SOCL(0.084 ml) で処理してトランス・1・(ペンジルオキンカルボニルクロロメチル)・3・イソプロピル・4・(2・アセトキシエチル)・2・アゼチジノンを得る。これを直接に次の反応に使用する。

 工程 C: トランス・1・(ベンジルオキシカ

 ルボニルメチレントリフエニルフオ

 スフオラニル)・3・イソプロピル

 -4・(2・アセトキシエチル)・

 2・アゼチジノン

OH COOCH₂C₆ H₅

COOCH2C6 Hs

⊕ P(∅):

① 前記実験からのトランス・1・(ベンジルオキシカルボニルメチレントリフエニルフオスフオラニル)・3・イソプロピル・4・(2・アセトキシエチル)・2・アゼチジノ

解せしめてトランス - 1 - (ベンジルオキシカルボニルメチレントリフエニルフオスフオラニル) - 3 - イソプロピル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン(0.276

ンを、例1の工程Dの方法を使用して加水分

ドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン (0.276 g) を得る。

トランス・1・(ベンジルオキンカルボニルクロロメナル)・3・イソプロピル・4・(2・アセトキンエチル)・2・アゼチジノンを例1の工程をの方法によつてトリフエニルフオスフイン0.296 gで処理してトランス・1・(ベンジルオキンカルボニルメチレントリフエニルフオスフオラニル)・3・イソプロピル・4・(2・アセトキンエチル)・2・アゼチジノンを得る。

工程 D: トランス・1 - (ベンジルオキシカ ルボニルメチレントリフエニルフオ スフオラニル) - 3 - イソプロビル - 4 - (2 - ヒドロキンエチル.) -2 - アセチジノン

2

トランス・1・(ベンジルオキシカルボニルメチレントリフエニルフオスフオラニル)
-3・イソプロビル・4・(2・ヒドロキシエチル)・2・アゼチジノン 0.100 9 を例 1
の工程 E の方法によつて D M S O 及び酢酸無水物で処理してベンジル・6 α・イソプロビル・2・ペネム・3・カルボキシレート0.026 9を得る。

I R.μ: 5.6(β-ラクタム)、5.79(エステル)、6.2(C=C)。

NM R.5: 0.96 d ~ 1.1d ($\frac{CH_3}{CH_3} > CH$), 2.2 m ($\frac{CH_3}{CH_3} > \frac{CH}{CH_3}$), 2.9 m (C-1HB UC-6H),

4. 0 t, d(C-5H), 5. 26 s(CH₂ -C₆H₅), 6. 43 t(C-2H), 7. 33 s(C₆H₅)₀

<u> 工程 F</u>: <u>ナトリウム - 6 α - イソフロビル -</u> <u> 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート</u>

20

- 5 特朗 昭53- 87390 (24)

ペンジル 6 α - イソプロピル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートを例 1 の工程 P に説 明 した方法を使用して水案 添加せしめてナト リウム - 6 α - イソプロピル - 2 - ペネム -3 - カルボキシレートを得る。

 4 - (2 - アセトキシエチル) - アゼチジノン、3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4

 (2 - アセトキシエチル) - アゼチジノン及

 び3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2

 - ヒドロキシエチル - アゼチジノンの製造

 工程 A:

 4 - (2 - アセトキシビニル) アゼチジノン - 2 - オンの製造

10

1.5

20

10.

15

20

 $H_2C = CH - CH = CHOC - CH_3 + O = C = N - SO_2CL \rightarrow$

無水のジエチルエーテル 2.5 ml 中の 1.0 ml の蒸溜したクロロスルフオニルイソシヤネー

合物に移す。急速な滴下様の添加は5分で完 了する。加水分解は更に5分つづける。加水 分解混合物は6~8の出好適には出8を有す。 相を分離して黄色がかつたオレンジ色のゴ ム及び水性相を残す。エーテル相を直接

ム及び水性相を残す。エーテル相を直接
Mg S O 4 で乾燥する。水性/ゴム相をエーテル
5 0 ml づつで 3 回以上抽出する。それぞれを
初期のエーテル/ Mg S O 4 に加える。

乾燥した抽出液を沪過し次にN₂流れ下で濃縮して5 配にする。生成物の一部はこの段階で析出する。

エーテル中で充塡した109のベーカーシリカゲルのカラムを製造しそしてエーテル設縮物を頂部に適用して3回すすぐ。それぞれをピペツトでカラムに流入させる。次にエーテルで発離しはしめる。はじめの25mlはごって空の容量である。次の5つの10mlごっのフラクションを集める。すべてをMa流れ

ト (1.65 g、11.7 ミリモル)を一20 Cの浴 中でN・下で冷却する。

無水のエーテル 2.5 ml 中の 1 - アセトキシ ブタジエン 2.5 g (2 2 ミリモル) の密液を 同様に- 2 0 ℃の浴中でNa下で冷却する。

クロロスルフオニルイソシヤネート溶液を CSI溶液に浸渍しそしてNoで加圧したテフロン管によつてアセトキシブタジエン溶液に 滴加する。添加は10分を必要とする。殆んど色が見られなくなる。次に反応混合物を一20℃で0.5 時間攪拌する。溶液は透明であってそして明るい黄色を有している。

3

. NH

- NH

10 # Pd/c 100 mを含有する酢酸エチル200m中の4-(2-アセトキシビニル)-2-アゼチジルシ(10.0 g、0.065 モル)の溶液を、パール・シエーカー上で25 Cで40 ps: 水来下で15分水素添加する。混合物をスーパーセルの床を通して沪過し次に酢酸エチルで洗滌する。合した沪液を真空蒸発して結晶性固体として4-(2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン(10.0 g)を

得る。エーテルから再結晶せしめて白色の結晶を得る。触点 4 4 ~ 4 7 ℃。 IR(CHCL3) μ: 5.66、5.74。NMR(CDCL3) T 3.44 (プロードS.1.NH)、5.82 (m、2、CH2 OCOCH3)、6.29 (m、1、C-4H)、6.87 (更欠 C-4H及び NH化 よつて 4 化分裂された 1/2 A B パターン、1、Jゲム=12.8Hs、J=4.5H、JNH=1.9Hs)、7.38 (更欠 C-4H及び NH化よつて 4 化分裂された 1/2 A B パターン、1、Jゲム=12.8 Hs、J=2.3Hs、JNH=1.0Hs)、7.93 及び 8.02 (m上のS、計5、OCOCH3及び CH2 CH2 OCOCH3)。

<u> 工程 C</u>: 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2

15

. 20

選素下 0 ℃で、無水メタノール 2 5 ml 中の 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチ ジノン(2.24 g、0.014モル)の溶液を、無水 メタノール 5 ml 中のナトリウムメトキシド

ONH ONN

無水の塩化メチレン 2 5 ml 中の 4 - (2 -ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン (1.8 7 9、 0.016 モル)及び2, 2 - ジメ トキシプロパン(1.69%、0.016モル)の. 溶液を25℃で三弗化硼紫エーテレート (0.201 ml、0.002 モル)で処理する。得られ た溶液を10分攪拌する。減圧下で溶剤を除 去すると、油(2.5%)が得られる。溶雌溶 剤として2:1の酢酸エチル/ベンゼンを使 用してシリカゲル上で粗生成物をクロマトグ ラフィー処理して、結晶性固体として8-オ 15 キソ-2,2-ジメチル-3-オキサ-1-アサビシクロ(4.2.0) オクタン(1.5 9 %) を得る。エーテル/ヘキサンから再結晶せし めて酸点60~61℃の生成物を得る。

20 IR(CHCL₃)μ:5.73 (β-ラクタム)。

(77 w、1.4 ミリモル)の溶液で処理する。 1時間攪拌した後に、溶液を氷酢酸で中和す る。メタノールを真空除去して油として粗製 の4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼ チジノンを得る。生成物を10% MeOH/CHCL で溶解するシリカゲル上のクロマトグラフィ ーによつて精製してアルコール 1.5 5 9 を得 る。 融点 5 0 C。 IR(CHCL3) u: 5.67。 NMR (CDCL)) * 3.20(プロードS、1、NH)、6.24及び 6.28 (1上のm、計3、C-4 H及びCH2 OH)、6.9C (C-4H及びNHによつて4に分裂された1/2 AB パターン上のブロード S、計2、OH及び C - 3 H、 Jゲム= 1 3.0 He、Jビク= 4.2 He、JNH= 1. 6 Hz)、7.42(C-4H及びNHによつて4に分裂さ れた 1/2 A B パターン、 1 、 C - 3 H、Jゲム= 13.0 H z, $J <math> \Box / 2 = 2.2 H z$, JNH = 1.1 H z), 8. 16 (m, 2, CH2 CH2 OH).

<u>工程 D</u>: <u>8 - オキソ - 2 , 2 - ジメチル - 3</u> - オキサ - 1 - アザビシクロ (4.2. 0) - オクタンの製造

NMR(CDCL₃) τ: 6. 02 - 6. 28, m, 2 H, C - 4メチレン
6. 22 ~ 6. 62, m, 1 H, C - 6メチレン
6. 90, dd, 1H, J_{1,7} = 14 Hz, J_{6,7} = 4. 5 Hz
C - 6 H に対してシスC - 7 プロトン
7. 47, dd, 1H, J_{1,7} = 14 Hz, J_{6,7} = 2 Hz
C - 6 H に対してトランスC - 7 プロトン
7. 82 ~ 8. 68, m, 2 H, C - 5 メチレン
8. 23, S, 3 H
C - 2 メチル
8. 57, S, 3 H

- 7 8 C そして窒素雰囲気下の無水テトラ ヒドロフラン中の新らしく製造したリチウム ジイソプロピルアミド 1.1 当量の溶液に、

10

15

20

10

15

を得る。

8 - オキソ - 2 , 2 - ジメチル - 7 β - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクタンに対するデーター:
IR(CH₂ CL₂)μ: 5, 72 μ (β - ラクタム)

رت

1.63、S) C - 2 メチル

1. 40, S

1. 23、d、J=6.5Hz、C-10メチル

<u> 工程 F</u> : 8 - オキソ・2 , 2 - ジメチル - 7α - (1 - P - ニトロベンジルカルボ ニルジオキシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ[4.2.0] オク タン

 $R = -COCH_2 - NO_2$

無水の条件下 0 でで、エーテル 0.6 ml 中の8 - オキソ - 2 , 2 - ジメチル - 7 α - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ(4.2.0] オクタン(6 0 写、0.302 ミリモル)の溶液を、粉末状水酸化カリウム(19 写、0.332 ミリモル)で処理する。15分後に、P - ニトロベンジルクロロ

8-オキソ-2,2-ジメチル-7α-(1-ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ(4.2.0)オクタンに対するデーター:

IR(CHCL₃)μ: 2.9プロード 0 - H、5.73 β-ラクタム NMR(アセトン-

d6) 8: 4.23~3.33、m、C - 9メチン+C - 4メチレン+C - 6メチン
3.33、プロードS、OH
2.83、dd、J=2Hs、6Hs
1.93~1.63、m、C - 5メチレン

1<u>45</u>;

フオルメート(65 m、 0.302 ミリモル)を 反応混合物に加える。 機拌を 2 5 ℃で更短15 時間 つける。 混合物を 1 M H 7 燐酸 ラテルの間に分配する。 エーテルの間に分配する。 エーウス 2 水及 2 なび 2 が 2 が 3 を 3 が 4 と 2 5 で 2 が 4 と 2 5 で 2 が 4 と 2 5 で 2 が 4 と 2 5 で 2 で 2 が 4 と 2 5 で 2 で 2 が 4 と 2 5 で 3 ・ 2 が 4 と 2 5 で 3 ・ 2 が 4 と 2 5 で 3 ・ 2 が 4 と 2 5 で 3 ・ 2 が 4 と 2 5 で 3 ・ 2 が 4 と 2 5 で 3 ・ 2 が 4 と 2 5 で 4 2 で 4 0 m)を 4 る。

IR(CH₂ CL₄) μ:5. 68(β-ラクタム及びカーポネート)、 6. 19 及 び 6. 54 (ニトロ)

NMR(CDC L₃) τ: 1. 67, d, 2 H, A τ H

2. 37, d, 2 H, A τ H

4. 67, S, 2 H, A τ CH₂

4. 67~5. 22, m, CH₃ CH

特別 昭53- 87390 (27)

5. 98 - 6. 25、 m、 2 H、 C - 4 メチレン
6. 25 - 6. 62、 m、 C - 6 メチン
6. 75 - 7. 12、 m、 1 H、 C - 7 メチン
7. 75 - 8. 83、 m、 2 H、 C - 5 メチン
8. 22、 S、 3 H、 C - 2 メチル

8. 50 - 8. 58, m, 5H, C - 2 × FN+CH3CH

- 混合物は、同様な方法で得られる。.

5

15

20

8 - オキソ・3 - オキサ・2 , 2 , ジメチ ル・7 α - (1 - P - ニトロベンジルカルボ ニルジオキシエチル) - 1 - アザビシクロ

シス・ジアステレオ異性体またはシス・トランス混合物は同様な方法で得られる。

例1の工程Fの方法によつて3-(1-P-ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)・3・4-(2-ヒドロキシエチル)・2・アゼチジノンを水素添加すると3-(1-ヒドロキシエチル)・4-(2・アゼチジノンが得られ、更に、とれるの工程Cの方法によつてアセチル)・4-(2・アセトキシエチル)・2・アゼチジーの方法によってでした。3-(1-P・ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)・4・インジルカルボニルジオキシエチル)・4・インジルカルボニルジオキシエチル)・4・インジルカルボニルジオキシエチル)・4・インジルカルボニルジオキシエチル)・4・15 (2-アセトキシエチル)・2・アゼチジノンが得られる。

3 - (1 - P - ニトロベンジルカルボニル ジオキシエチル) - 4 - (2 - ヒドロキシエ チル) アゼチジノンの製造に対する工程 D、 E、F及び C に代る他の方法としての工程 D、 〔4.2.0〕オクタン(1.0 g)を酢酸 8 mℓ及 び水 2 mℓ に溶解し次に 6 5 ℃で 1.2 5 時間加熱する。酢酸及び水を減圧下で除去し次に残留物をベンゼンに入れ次に蒸発してジアステレオ異性体の混合物としてトランス - 3 - (1 - P - ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンを得る。

IR(CH₂ CL₂)μ:5.67 (β-ラクタム)、5.72、ショ ルダー、6.20 及び 6.57 (ニトロ)。

N MR(CDC \(\ell_2\)\tau: 1. 73, d, 2H, J=8.5Hz, ArH

2. 43, d, 2H, J = 8.5Hs, $A\tau H$

3. 63、プロードS 、1 H、N H

4. 37 -5. 13, m, 1 H, CH₃ CH

4. 72 \S \ 2H \ A + CH 2

6. 07-6. 53、m、1 H、C - 4メチン

6. 23, t, 2H, J=5.5H t, CH2 OH

6.73-6.93、m、1H、C-3メチン

7. 63 -8. 97, m, 3 H, CH 2 CH 2 OH

8. 53, d, J=6. 5Hs, CH3 OH

E'、F'及びG'

$$OR \qquad OH \qquad O$$

$$R = -COCH_2 \qquad NO_2$$

<u>工程 D'</u>: 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピ ラニル)オキンエチル] - 2 - アゼ チジノンの製造

登案下そして 2 5 ℃で、無水の P - ジオキサン 0.5 元中の 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン (6 2 m、 0.539 ミリモル) の溶液を、 2 、3 - ジヒドロピラン (0.9 8 ml、1.0 8 ミリモル) 及び P - トルエンスルフオン酸・水化物 (1 9 m、 0.1 0 ミリモル) で処理する。 得られた溶液を 6 0 分攪拌し次に 0.5 M 出 7 燐酸緩衝液 1 0 ml及び酢酸エチル 1 0 mlの間に分配する。 水相性

を酢酸エチルで抽出する。合した酢酸エチル溶液を塩水で洗練し、硫酸マグネシウム上で乾燥し次に沪過する。沪液を被圧下で蒸発して租生成物216甲を得る。酢酸エチルで展開する分離用薄層クロマトグラフィーによつて稍製して1-(2-テトラヒドロピラニル)オキシエチル〕-2-アゼチジノン80甲を油として得る。

10 NMR(CDCL3) 7: 5, 13 - 5, 60, m, OCH

15

20

10

15

5. 83 - 6.85, m, C - 4 H + OCH

6、95、dd、J=5Hs、及び15Hs C-3
7、35、dd、J=3Hz及け15Hs メチレン
7、62-8、95、m、CHCH2 CH2 CH2 CH2

+ CHCH₂ CH₂ O

OF NO OF OF NO OF OF NO OF NO

8-オキソ・2、2・ジメチル・3・オキサ・1・アザビシクロ[4.2.0]オクタンから8・オキソ・2、2・ジメチル・7α及びβ・(1・ヒドロキシエチル)・3・オキサ・1・アザビシクロ[4.2.0]オクタンを製造することについて前述した方法によつ)・4・「2・テトラヒドロピラニル))・4・「2・アゼチジノンを使用するととによつて、シス及びトランス・1・(2・テトラヒドロピラニル)・3・(1・ヒドロピラニル)・4・「2・アゼチジノンを使用するととによって、シススのジーフス・フェチル)・2・アゼチジノンをはロピラニルオキンエチル〕・2・アゼチジノンのジアステレオマー混合物が得られる。

<u> 工程 P'</u>: <u>シス及びトランス-1-(2-テト</u> ラヒドロピラニル) - 3-(1-P

- ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル) - 4 - (2 - テトラヒドロピラニル)オキシエチル] - 2 - アゼチジノンの製造

8-オキソ-2,2-ジメチル-7α(1-ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1
-アザビシクロ(4.2.0)オクタンから8オキソ-2,2-ジメチル-7α-(1-P
-ニトロペンジルカルボニルジオキシエチル)
-3-オキサ-1-アゲビシクロ(4.2.0)
オクタンを製造することについて前述した方法によつてそしてトランス-1-(2-テトラヒドロビラニル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2-(2-テトラヒドロビラニル)オキシエチル)-2-アゼチジノン

を使用するととによつて、トランス・1・ (2・テトラヒドロピラニル)・3・(1・ P・ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)・4・〔2・(2・テトラヒドロピラニル)オキシエチル)・2・アゼチジノンが得られる。シス・ジアステレオ異性体は同様な方法で得られる。

<u>工程 G'</u>: シス及びトランス - 3 - (1 - P - ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル・4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンの製造

$$OR \qquad O \qquad OR \qquad OH$$

$$O \qquad NH \qquad OH$$

$$R = -COCH_2 \longrightarrow NO_2$$

25 Cのメタノール中のトランス・1 -(2-テトラヒドロピラニル) - 3 - (1 -P - ニトロベンジルカルボニルジオキシエチ ル) - 4 - 〔2 - (2 - テトラヒドロピラニ

ル)オキシエチル] - 2 - アゼチジノンの溶 液を、1.モル当量のP・トルエンスルフオン 酸-水化物で処理する。溶液を2時間攪拌し 次に1MHIフフオスフエート緩衝液で中和す 5 る。生成物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エ . チル密液を塩水で洗滌し、硫酸マグネシウム 上で乾燥し次に戸過する。戸液を減圧蒸発し てトランス・3・(1・2・ニトロベンジル カルボニルジオキシエチル)・4 - (2 - ヒ ドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンを得る。 . シス・ジアステレオ異性体は同様な方法で得

61 9

10

15

20

1 - (, - プチルジメチルシリル)

7. 33、dd、J=14. 5Hz及び 3Hz、 C-4メチンに対してトランスのC-3 7. 53 - 8. 50, m, CH2 CH2 OCOCH3 7. 97, S, OCOCH3 9. 03, S, SiC(UH1)1

9.75, S, Si(CH2):

10

無水のN,N-ジメチルフオルムアミド 2 5 0 紀中の4 - (2'-アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノン(50.2 %、0.3 2 モル) 及びι-ブチルジメチルクロロシラン(50.6 9、0.335 モル)の溶液を、0 ℃でトリエチル アミン(35.60、0.353モル)で処理する。 すぐに白色の沈殿が生する。混合物を5分機 拌する。次に、それをベンゼン 1600ml 及び水 60012の間に分配する。有被相を水で4回 次に塩水で洗滌する。次にベンゼン溶液を硫 酸マグネシウム上で乾燥しそして炉過する。 沪液を減圧蒸発して1-(1-ブチルジメチ ルシリル) - 4 - (2'-アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノン 8 4.0 9 を得る。ペンタ ンから再結晶せしめて融点35℃の生成物 68.99を得る。

 $NMR(CDCL_3)\tau$: 5. 90, $L_1 = 6Hs$, $CH_2 OCOCH_3$ 6. 17 - 6. 60、m、C-4メチン 6.80、dd、J=14.5Hs及び5Hs、 C-4メチンに対してシスのC-3プロ

例 1.0

1-(ェープチルジメチルシリル)-4-(2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノ ン(1.949, 7.15ミリモル)を0℃に冷 却した無水メタノール(20g) に溶解し次 VC M . OH (0.5 ml) 中のNa OH . (0.36 ミリモル)の溶液を混合物に加えて0℃で2 時間攪拌する。 HOAC (0.1 ml) を加え、混 合物を真空蒸発し次に残留物を C.H.z. Cl.z. に入

れ、水、 5 ま N a H C O 。 で洗練し、乾燥し次に蒸発して淡黄色の油を得る。これを、溶離剤として B ・ O A O を使用するシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して 1 ー (・ ー ブチルジメチルシリル) ー 4 ー (2 ー ヒドロキシエチル) ー 2 ー アゼチジノン 0.7 4 3 g (45 ま)を得る。

ጀ

1 k. μ: 2 8 5 (0 H), 5.77, ブロード (β – ラクタム) 。

10 NMR. δ : 0.23, S(CH_3 S₄), 0.96, $S(CH_3$ C-S₄), 2.0, m($C-CH_2$ $-CH_2$ OH), 3.0, m, (C-3H+ OH), 3.64, $\iota+m$ (C-4H+ $-CH_2-OH$)

5 $MS: M^+ - 57 (t B_{-4}) = 172$

1 - (ι - ブチルジメチルシリル) - 4 -(2 - オキソエチル) - 2 - アゼチジノン

20

jř., . .

\$NaHCO1, 5\$HQ, 5\$NaHCO1, 及び塩

水で洗滌し、乾燥し次に蒸発してアルデヒド (0.5 4 3 8, 7 4 %)を得る。 IK. μ: 5.75 β-ラクタム及びアルデヒド NMK. δ: 0.2 3 8(UH₃ Si), 0.998((UH₃)₃ U-Si), 3.0 m(UH₂ - UHU 及びU-3 H), 4.0 m(U-4 H), 9.76

例 1 2

<u>1 - (: - プチルジメチルシリル) - 4 -</u> (2 - ヒドロキンプロピル) - 2 - アゼチジ ノン

: (CHO)

OH (01.2とりジン (0H2 Ch2)

無水の じ・0』 (1949, 1938ミリモル)を無水の じ H₂ Cl₂ (50 ml) 中の無水 ピリシン (3079, 38.76ミリモル) の無水 で がに加える。 待られた混合物を室温で 15分 授 け する。 無水 じ H₂ Cl₂ 5 ml 中の 1 ー (: ーブチルジメチルシリル) ー 4 ー (2 ー ヒ ドロキシエチル) ー 2 ー アゼチジノン (0.7493 23ミリモル) の溶液を一度に加える。 5分 投 投 した後に、 CH₂ Cl₂ 溶液を暗色のゴム 状 沈 み から分離する。 後者を更に CH₂ Cl₂ で 洗 な する。 強 留物をエーテルに入れ、 戸 過し、 5

-

1 - (ι - ブチルジメチルシリル) - 4 - (2 - オキソエチル) - 2 - アゼチジノン (2 2 7 9 , 0 0 1 ゼル) をエーテル 5 0 ml に 解し 次に N₂ 下 - 2 0 ℃に冷却する。エーテル中の UH₃ M9 Br (UH₃ MBr 0.0 1 1 モル) の 密液を - 2 0 ℃で 5 時間にわたつ て 滴 し て 次に 反応 2 5 で に 上昇させる。 反 応 各 物 を M8 U4 の 飽 和 密 (2 ml) で 処理 し 次に 1 5 分 攪 件 する。 M 塩 を 伊 去 し 次に エーテル 洗 蘇 シ リ カ する。 M 塩 を アナルシリル カ る。 か 生 で アイー 処理 に よーブチル ジメチル シリル) - 4 - (2 - ビドロキンプロピル) - 2 - アゼチジンを 得る。

例 1 3

1-(:-ブチルジメチルシリル)-4-(2-アセトキシプロピル)-2-アゼチジ ノン

. 10

4 - (2-アセトキシプロピル) - 2 - 7

20 ゼチジ<u>ノン</u>

63

1 - (・ - ブチルジメチルシリル) - 4 - (2 - オキソエチル) - 2 - アゼチジノン (0 0 1 モル)をエーテル中で 0 ででァーメトキシフェニルーマグネシウムブロマイド (1 1 当 量) で処理して 1 - (・ - ブチルジメチルシリル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル - 2 - ァーメトキシフェニル) - 2 - アゼチシノンを得次に これを前述したようにアセチル化(例 3 、 工程 U)して 4 - (2 - アセチシノンを得る。

例 1 6

4-(2-アセトキシ-5-(1'-テト ラヒドロピラニルオキシ) ベンチル-2-ア ゼチジノンの製造

$$\begin{array}{c}
0 \\
0 \\
0 \\
0 \\
0 \\
0 \\
0 \\
0
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
0 \\
0 \\
0 \\
0 \\
0
\end{array}$$

1 - (・-ブチルジメチルシリル) - 4 - (2-アセトキシプロピル) - 2-アゼチジノン(249)を M・OH(0.25 M、10 m)中の HC の 密 液 に 密解し 次 に 至温 で 25 時間放 筒 する。 密 剤 を 波 圧 蒸 発 し 次 に 残 留 物 を シリカゲル 上 で クロマト グラフィー 処理 して 4-(2-アセトキシプロピル) - 2-アゼチジノンを 得る。

例 1 5

<u>4-(2-アセトキシー2-ゥーメトキシ</u>フェニル)-エチル-2-アゼチジノンの製

例 1 5 の方法によつて、 1 - (・ - ブチルジメチルシリル) - 4 - (2 - オキソエチル) - 2 - アゼチジノンを 1 - ブロモー 3 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) - プロパンからのグリニヤール試薬で処理し次で生成物をアセチル化して 4 - (2 - アセトキシー 5 - (2 ' - テトラヒドロピラニルオキシ) - ペンチル-2 - アゼチジノンを得る。

例17

8-オキソー2, 2-ジメチル-3-オキ サ-1-アザビシクロ(4,2,0)オクタ ンの製造

無水の塩化メチレン 2 5 型中の 4 - (2 '- - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン(1. 8 7 9, 0.0 1 6 モル) 及び 2, 2 - ジメトキシプロパン (1. 6 9 9, 0.0 1 6 モル)

20

10

特明 昭53- 87390(32)

U-6Hに対してトランスのU-7プロトン
7.82-8.68, m, 2H, U-5メチレン
8.23, a, 3H
8.57, a, 3H

Ø1 1 8

8 - オキソー 2 , 2 - ジメチル - 7 月 - (1'-ヒドロキシエチヲ) - 3 - オキサー 1 - アザビシクロ(4, 2, 0)オクタンの製造



 $IR(UH_2 CU_2)$ μ: 5.7 2 μ (β-ラクタΔ) $NMR(UDCU_3)$ τ:

5.53-6.43, m, 4*H*, *U*-4メチレン+*U*-6 メチン+*U*-9メチン

6.90, ブロード8上dd, 2H, $J_{7.9} = 9H$ ϵ , $J_{6.7} = 5.5H$ ϵ , U-7メチン+0H

7.70-8.83, m, 2H, C-5 メチレン

の溶液を室温で三弗化硼素エーテレート
(0.201 ml, 0.002 モル)で処理する。
得られた溶液を10分損拌する。溶剤を減圧
下で除去して油(2.5%)を得る。溶離解溶剤
として2:1の酢酸エチル/ベンゼンを使用
してシリカゲル上で租生成物をクロマトグラ
フィー処理して結晶性固体として8ーオキソ
ー2.2ージメチルー3ーオキサー1ーアザ
ビシクロ(4,2,0)オクタン(1.59%)
を得る。エーテル/ヘキサンから再結晶せし
めて融点60~61℃の生成物を得る。
1κ(CHC(3) μ:5.73(βーラクタム)
NNIK(CD(23) τ:

6.02-6.28, m, 2H, U-4メチレン
15 6.22-6.62, m, 1H, U-6メチン
6.90, dd, 1H, J_{7.7}=14Hs.

J_{6.7}=4.5Hs

U-6Hに対してシスのU-7プロトン
7.47, dd, 1H, J_{7.7}=14Hs

J_{6.7}=2Hs

10

15

8.27, 4, 3 H $C-2 \times \mathcal{F} \mathcal{N}$

8.78, a, 3H, $J_{9.10} = 6.5H$ s, $U-10 \times \mathcal{F} \mathcal{H}$ \mathcal{F}_{1} 19

<u>シス-3-(1'-ヒドロキシエチル)-</u> 4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼ チジノンの製造

8 - オキソー 2 、 2 - ジメチルー 7 α - ベンジルー 3 - オキサー 1 - アザビシクロ [4 、 2 、 0] オクタンからトランスー 3 - ベンジルー 4 - (2 ′ - ヒドロキシエチル) 2 - アゼチジノンを製造することについて説明した方法によつてそして 8 - オキソー 2 、 2 - ジメチルー 7 β - (1 ′ -ヒドロキシエチル) - 3 - オキサー 1 - アザビシクロ [4 、 2 ・

0)オクタンを使用することによつて、シスー3-(1'-ヒドロキシエチル)-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンが得る。

例 2 0

 8-オキソー2-メトキシー3-オキサー

 1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの

 製造

4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンから8-オキソ-2,2-ジメチル-3-オキサ-1-アザビシクロ(4,2,0)オクタンを製造することについて説明した方法によつてそして2,2-ジメトキシプロパンの代りにトリメチルオルトフオルメートを使用することによつて、8-オキソ-2-メトキシ-3-オキサ-1-アザビシクロ・

(4, 2, 0) オクタンが得られる。
 IR(UHC₁) μ: 5.69(β-ラクタム)
 NMK(UDC₁) τ:
 4.30, •, 1H, U-2メチン

5 5.67-6.43, m, 3 H, C-4メチレン+ C-6メチン

6.62, a, 3H, OUH₃

6.7 5、 d d, 1 H, J_{7・7} = 1 6 H ε , J_{6・7} = 5 H ε U - 6 H C 対してシスの U - 7 メチレンプロトン

10 7.33, dd, 1H, $J_{7.7}=16H$ s, $J_{6.7}=2H$ s U-6H \mathbb{K} 対してトランスのU-7 メチレンプロトン 7.70-8.65, m, 2H, U-5 メチレン

8-オキソー2-メトキシー7α及びβ-ベンゾイルー3-オキサー1-アザビシクロ

[4,2,0]オクタンの製造

20

10

15

性相を塩化ナトリウムで飽和し次に塩化メチレンで抽出する。合した塩化メチレン器液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、炉過し次に炉液を減圧蒸発して租生成物94mを得る。エーテルで展開するシリカゲル上の分離用荷クロマトグラフィー処理によつて精製して、連合物として8-オキソー2-メトキシーフェ及びβ-ベンゾイル-3-オキサー1-アザビシクロ〔4,2,0〕オクタンを得る。IK(UHC)) 4:5.67(β-ラクタム),

5,96(ベンゾイル)

NMR (CDCL) T:

1.73-205, m, 2H, ArH 233-263, m, 3H, ArH 4.28, S, 1H, U-2メチン 5.37及び5.40.2個の二頭 d, 1H, Jona=4Hs, Jonaph 2Hs, U-7a 及び ターメチン 5.47-5.77, m, 1H, U-6メチン

80 6.00-6.37, m, 2*H*, *U*-4メチレン

選案雰囲気下 - 7 8 ° の無水のテトラヒドロフラン中の新しく製造したリチウムジイソプロピルアミド 1.1 当量の溶液に、 - 7 8 ° に冷却した無水のテトラヒドロフラン1 型中の8 - オキソー2 - メトキシー3 - オキサー1 - アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン (5 6 吋, 0.3 5 7 ミリモル)の溶液を加える。2分後に、得られたリチウムエノレート る。2分後に、得られたリチッ、0.3 5 7 ミリモル)で処理し次に溶液を15分にわたに水でのでに加温する。溶液を水に注加し次に水

6.6 7、 a、 3 H、 O C H₃ 7.8 0 - 8.1 3、 m、 2 H、 C - 5 メチレン 例 2 2

<u>シス及びトランス-1-フォルミル-3-</u> ベンゾイル-4-(2¹-ヒドロキシエチル)

3 - ベンゾイルー 4 - (2 ′ - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンを得る。

Ø1 2 3

10

15

20

10

15

20

<u>シス及びトランス-3-ベンゾイル-4-</u> (2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジンの製造

$$C_6 \stackrel{OH}{\underset{OH}{\bigcap}} \stackrel{OH}{\underset{OH}{\bigcap}} \stackrel{O}{\underset{OH}{\bigcap}} \stackrel{OH}{\underset{OH}{\bigcap}} \stackrel{OH}{\underset{OH}{\longrightarrow}} \stackrel{OH}{\underset{O$$

, ージオキサン中のシス及びトランス - 1
ーフオルミルー3 ーベンゾイルー4 ー(2 '
ーヒドロキシエチル)ー2 ーアゼチジノンの
溶液を、室温(25℃)で重炭酸ナトリウム
1 当最の水溶液で処理する。得られた溶液を
2 時間攪拌する。次に、それを1 M H 3 フォ
スフェート援衝液の添加によって酸性になる。
生成物を酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウム上で

#

したようにして8-オキソー2,2-ジメチ ルー3ーオキサー1ーアザビシクロ〔4. 2. 0) オクタンのリチウムエノレート(40 啊. . 0. 2 5 8 ミリモル)を製造する。エノレート を-78℃で過剰のアセトンで処理する。 - 7 8 ℃で 5 分後に、反応混合物を、水に注 加することによつて急冷する。水性相を塩化 ナトリウムで飽和しそして塩化メチレンで抽 出する。合した塩化メチレン裕液を、硫酸マ グネシウム上で乾燥し、炉過し次に炉液を減 **吐蒸発して租生成物48mを得る。10%メ** タノール/クロロフオルムで展開するシリカ ゲル上の分離用海層クロマトグラフィーによ つて精製して8ーオキソー2,2-ジメチル - 7 a 及びターヒドロキシイソプロピルー3 - オキサー 1 - アザビシクロ(4 , 2 , 0) オクタン〔それぞれ23m及び3m〕を得る。 7 α - ジアステレオマー:

I H (U H Cl₂) μ : 5.7 5 (β - ラクタム) N M H (U D Cl₂) ι : 特朗 昭53- 87390(34)

乾燥し次に炉過する。炉液を減圧蒸発してシス及びトランス — 3 — ペンゾイル — 4 — (2 ' ~ ヒドロキシエチル) — 2 — アゼチジノンの 准合物を得る。

例 2 4

 8-オキソー 2、2-ジメチルー7 a 及び

 カーヒドロキシイソプロピルー3ーオキサー

 1-アザビシクロ〔4、2、0〕オクタンの

 製造

8 - オキソ・2, 2 - ジメチル-7 α - イソプロピル-3 - オキサ-1 - アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンの製造において説明

2.3

6.0-6.23, m, 2.H, $U-4 \times F U \times V$ 6.27-6.60, m, 1H, U-6メチン 7.13, d, 1 H, $J_{6.7} = 1.9 H s$, $U - 7 \times F \times$ 7.97-8.60, m, 2H, U-5メチレン・ 8. 03, ., 1H; OH } U-2メチル) (CH₁) 2 CHOH 8.68. a. 3 H 7 8 - ジアステレオマー: $IR(CHC(1))\mu: 5.74(\beta-5094)$. NAIR (CD Ces) T; 6.06-6.44, *** ピー4メチレン+ピー6メチン 6.79, d, $J_{6.7} = 5 H_{8}$, $U - 7 \times F \times J_{6.7}$ 8.0 - 8.6, **, じ-5メチレン 8.52. 8,60, } (UH2) 2 UHOH 8.71.

Ø1 2 5

5

10

15

20

トランス - 3 - ヒドロキシイソプロピル -4 - (2′-ヒドロキシエチル) - 2 - アゼ チジノンの製造

10 8 - オキソー2, 2 - ジメチルー7 α - ベンジルー3 - オキサー1 - アザビシクロ(4, 2, 0) オクタンからトランスー3 - ベンジルー4 - (2' - ヒドロキシイソプロピルーーオギサー1 - アザビシクロ(4, 2, 0) オクタンを使用することになて、トランスー3 - ヒドロキシイソプロピルー4 - (2' - 20 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンが

انت

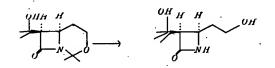
シエチル) - 2 - アゼチジノンが得られる。 例 2 6

8-オキソー 7 - アセトキシメチレン - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシケ ロ (4 , 2 , 0) オクタンの製造

- 7 8° の窒素雰囲気下における無水テトラヒドロフラン 5 ml 中の新しく製造したリチウムジイソプロピルアミド 2 0 当量の溶液に、- 7 8° に冷却した無水のテトラヒドロフラン 2 ml 中の 8 - オキソー 2 、 2 ージメチルー3 - オキサー 1 ーアザビシクロ (4 , 2 , 0) オクタン (9 8 ml , 0 6 2 9 ミリモル) の溶液を加える。 2 分後に、過剰の無水の パ パ ージメチルフオルムアミド (4 6 0 ml , 6 2 9 ミリモル) を加え次で蒸留しそして

得られる。 例25 a

<u>シス-3-ヒドロキシイソプロピル・4-</u> (2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジ ノンの製造



8 - オキソー 2 、 2 ージメチルー 7 α ーベンジルー 3 ーオキサー 1 ーアザビシクロ〔4。
2 、 0 〕オクタンからトランスー 3 ーベンジルー 4 ー(2 ーヒドロキシエチル)ー 2 ーアゼチジノンを製造することについて説明した方法によつて8 ー オキソー 2 、 2 ージメチルー 7 ターヒドロキシイソプロピルー 3 ーオキサー 1 ーアザビシクロ〔4 、 2 、 0 〕オクタンを使用することによつて、シスー 3 ーヒドロキシイソプロピルー 4 ー(2 1 ーヒドロキ

-78 ° に冷却した脱ガスした塩化アセチル(148m、1.89ミリモル)を加える。
-78° で5分機拌した後に、反応で注加なる。
602 Mm 7フオスフェート緩衝液に注加する。
生成物を塩化メチレンで抽出する。ム上に動いて、炉過し次にで放を減圧医薬して、関するシーで、が、上の分離用薄層クロマトグラフィーをトナンのよる対チレンー2、2ージメチルー3ーオクタン(25m)を得る。

 $IR(CH_{Cl_3})$ μ: 5.65(β-509Δ),

5.89 (C = C)

· NAIR (UDCL) T:

特朗 昭53- 87390 (36)

 $\begin{array}{l} 6.0\ 7-6.3\ 0,\ m,\ 2\ H,\ C-4\ {\it x} \ne \nu \nu \\ 7.8\ 2,\ \bullet,\ 3\ H,\ 0\ C\ 0\ C\ H_3 \\ 8.2\ 0,\ \bullet,\ 3\ H \\ 8.5\ 3,\ \bullet,\ 3\ H \\ \\ 7.7\ 7-8.6\ 7,\ m,\ 2\ H,\ C-5\ {\it x} \ne \nu \nu \end{array}$

8-オキソー 7 - (1 ' - アセトキシエチ リデン) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキサー 1 - アザビシクロ (4 , 2 , 0) オクタンの

10 製造

15

10

20

61 2 7

8-オキソー2、2-ジメチルー3-オキサー1-アザビシクロ[4,2,0]オクタンから8-オキソー7-アセトキシメチレン-2,2-ジメチルー3-オキサー1-アザビシクロ[4,2,0]オクタンを製造する

3 - オキサ - 1 - アザビシクロ〔4, 2, 0〕 オクタンの製造

ことについて説明した方法によつて N. Nージメチルフオルムアミドの代りに N, Nージメチルアセトアミドを使用することによつて 8-オキソー7-(1'-アセトキシエチリデン)-2,2-ジメチル-3-オキサー1-アザビシクロ[4,2,0]オクタンが得られる。

IR(UH(CLS)) μ: 5.67(β-ラクタム), 5.72(エステル), 5.90(U=U)

NMK(UDQ;) で: 5.53-6.00. m, 1H, U-6メチン

6.0 2, m, 2H, C-4メチレン
7.5 3-8.7 3, m, 2H, C-5メチレン
7.8 0, s, 3H CH₃ COO
7.8 3, s, 3H CH₃ COO
8.2 2, s, 3H CH₃ COO
8.5 7, s, 3H COO
8

8 - オキソー 2 , 2 , 7 / - トリメチル -

(1 3 ♥) を得る。 IR(UHCL:) μ: 5.74(β-ラクタム) NMK(UDCL:) τ:

6.04-6.20, m, U-4メチレン
6.28, m によつて部分的にカバーされたセックステット、J=10H * 及び
5.2H * U-6メチン

6.7 1, m, J=7.6 H s 及び 5.2 H s, C-7 メチン 7.9 2 - 8.8 4, m, C-5 メチレン

8.26, 。 8.60, 。 8.60, 。

8.80, d, J = 7.5 H s

例 2 9

<u>シス-3-メチル-4-(2'-ヒドロキンエチル)2-アゼチジノンの</u>製造

$$CH_3 \xrightarrow{H \quad H} OH$$

8-オキソー2, 2-ジメチルー7αーベンジルー3ーオキサー1ーアザビシクロ〔4,2,0〕オクタンからトランスー3ーベンジルー4ー(2ーヒドロキシエチル)ー2ーアゼチジノンを製造することについて説明した方法によつてそして8ーオキソー2, 2ージメチルー7βーメチルー3ーオキサー1ーアザビシクロ〔4,2,0〕オクタンを使用するととによつて、シスー3ーメチルー4ー(2′ーヒドロキシエチル)ー2ーアゼチジノンが得られる。

例 3 0

2, 0)オクタンの製造

10

15

20

10

15

8-オキソー2, 2-ジメチルー7β-エ チルー3-オキサー1-アザビシクロ(4,

3

6.90, m, J = 8.5 H s, 7 H s, 5.5 H s, U-7メチン 7.94-8.89, m, U-5メチレン+U-9メチレン 8.26, s 8.59, s 9.02, ι, J=7 H s, CH₃ CH₂

Øij3 1

<u>シス~3-エチル-4-(2^-ヒドロキ</u> シメチル)-2-アゼチジノンの製造

8 ーオキソー2、2 ージメチルー7 αーベンジルー3 ーオキサー1 ーアザビシクロ〔42、0〕オクタンからトランスー3 ーペンジルー4 ~ (2 ーヒドロキシエチル)~2ーアゼチジンを製造することについて説明すた方

酸化白金10%を含有する酢酸エチル2 md
及びメタノール 0.2 md 中の8 - オキソー7 - (11' - アセトキシエチルデン) - 2, 2 - ジメチルー3 - オキサー1 - アザビシクロ (4, 2, 0) オクタン(11 m) 0.0 4 6 ミリモル) の溶液の反応混合物を表で60分水素のの反応混合物をエスパーセルのする。 戸液を波圧蒸発して、解剤の中でがある。 戸液を波圧素 結晶する 製工 でん 8 m を 7 を 7 で 2 回回 で 1 を 3 ー オキサー1 - アザビシクロ [4・2, 0] オクタン(6 m) を 得る。 I に (UH CL 1) μ: 5.74 (β - ラクタム) N JI K (U U CL 1) τ:

6.06-6.22, m, U-4メチレン
6.26, 部分的に m 下のセックステット,
J=10.5 H s, 10.5 H s 及び5.5 H s,
U-6メチン

法によつてそして8-オキソー2,2-ジメチルー7ターエチルー3-オキサー1-アザビシクロ[4,2,0]オクタンを使用する
ことによつて、シスー3-エチルー4-(2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンが
得られる。

例 3 2

1-(・-ブチルジメチルシリル)-3-アセチル-4-(2'-ヒドロキシエチル) -2-アゼチジノンの製造

- 7 8 での窒素雰囲気下における無水テトラヒドロフラン 3 ml 中の新しく製造したリチウムジイソピロピルアミド 1.1 当量の溶液に、7 8° に冷却した無水テトラヒドロフラン 1 ml 中の 1 - (ι - ブチルジメチルシリル) -

特明 昭53- 87390(38)

- 4 - (2′ - アセトキシエチル) - 2 - アセトキシエチル) - 2 - アセトキシエチル) - 2 - アセチジノン(61 m, 0.225ミリモル) の窓液を加える。12分後に、反応海合物を窓かたはかける。溶液を塩化ナトリウムで飽いたに塩化メチレン溶液を塩化ナトリウムを焼ける。6で破壊する。6で破壊する。6で破壊する。6で破壊する。6で破壊する。6で破壊する。6で破壊する。6で破壊する。6では11 - では11 - でがチルジメチルシリル 1 - 2 - アセチジノン(19 m)を待る。

 $IK(UIICL_{3})\mu: 5.73(p-509A),$

15 5.83(ケトン)

20

10

NNK (CDC3) τ: 5.88-6.57, m, 4H,

C-3-\$\frac{1}{2}\frac{1}{2}\rightarrow + C-4 \frac{1}{2}\rightarrow + CH_2 \cdot CH_3 \

...

15 I h (U N₂ CN₂) μ: 5.68(β-ラクタム及びカーボ ネート), 6.19及び6.54

NAIR (CDCta) T:

1.67, d, 2H, A+H 237, d, 2H, A+H

20 . 4.67, a, 2H, A, CH₂

 8 - オ キ ソ - 2 , 2 - ジメチル - 7 a

 (1' - ァ - ニ ト ロベンジル カルポニルジオ

 キシエチル) - 3 - オ キ サ - 1 - ア ザビシク

 ロ(4, 2, 0) オ クタンの 製造

0° で無水の条件下で、エーテル 0.6 ml中の8-オキソー22-ジメチルー7 a-(11'-ヒドロキシエチル)-3-オキサー1-アザビシクロ(4,2,0)オクタン(60%,0.302ミリモル)の密液を、粉末状の水酸化カリウム(19%,0.332ミリモル)で処理する。15分後に、p-ニトロベンジルクロロフオルメート(65%,0.302ミリ

<u>:::i</u>

4.67-5.22, m, CH₃ CH 5.98-6.25, m, 2H, C-4メチレン 6.25-6.62, m, 1H, C-6メチン 6.75-7.12, m, 1H, C-7メチン 7.75-8.83, m, 2H, C-5メチレン 8.22, 4, 3H, C-2メチル

8.50 - 8.58, m, 5H, U-2 メチル+ UH_3 UH 例 3.4

トランス - 3 - (1 ' - p - ニトロベンジ ルカルボニルジオキシエチル) - 4 - (2 ' - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノンの 製造

8 - オキソー 2 , 2 - ジメチル - 7 α - ベ ンジル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4 , 2,0〕オクタンからトランス-3-ベンジル-4-(2'-ヒドロキシエチル)-2アゼチジノンを 製造すること について説明した方法によつてそして8-オキソ-2,25 ジメチル-7 a-(1'-p-ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)-3-オキサー1-アザビシクロ[4,2,0]オクタンを使用することによつて、トランス-3(1'-p-ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)-2-アゼチジノンが得られる。
1だ(CH₂ Ct₂) μ: 5.67(β-ラクタム),
5.72ショルダー,6.20及び6.57(ニトロ)
NSIR(CDCt₃) δ:

15 1.73, d, 2H, J = 8.5H *, A * H
2.43, d, 2H, J = 8.5H *, A * H
3.63, プロード*, 1H, NH
4.37-5.13, m, 1H, UH & UH
4.72, *, 2H, A * UH;
20 6.07-6.53, m, 1H, U-4メチン

キシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ (4, 2, 0) オクタンを製造することについて説明した方法によつてそして8 - オキソー 2, 2 - ジメチル - 7 β - (1 ' - ヒドロキシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ (4, 2, 0) オクタンを使用することによつて、8 - オキソー 2, 2 - ジメチルー7 β - (1 ' - p - ニトロベンジルカルボニルジオキシエチル) - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ (4, 2, 0) オクタンが 得られる。例36

<u>シス-3-(1'-p-ニトロベンジルカ</u>ルボニルジオキシエチル)-4-(2'-ヒ

特別 昭53- 87390 (39)

6.23, i, 2H, J = 5.5H s, CH₂ OH 6.73 - 6.93, m, 1H, C - 3 X F V 7.63 - 8.97, m, 3H, CH₂ CH₂ OH 8.53, d, J = 6.5H s, CH₃ OH

 8 - オキソー 2 , 2 - ジメチルー 7 月ー

 (1'- p - ニトロベンジルカルボニルジオ

 キシエチル) - 3 - オキサー 1 - アザビシク

ロ[4,2,0]オクタンの製造

8 - オキソー2, 2 - ジメチルー7 α - (1' - ヒドロキシエチル) - 3 - オキサー1 - アザビシクロ[4, 2, 0]オクタンか68 - オキソー2, 2 - ジメチルー7 α - (1' - 2 - ニトロベンジルカルボニルジオ

10

1.5

8 - オキソー2, 2 - ジメチルー7 a - ベンジル-3 - オキサー1 - アザビシクロ(4,2,0) オクタンからトランス-3 - ベンジル-4 - (2'-ヒドロキシエチル) - 2 -

- 5 アゼチジノンを製造することについて説明した方法によつてそして8-オキソー2,2-ジメチル-7 が-(1'-ゥーニトロベンジルカルボニルジオキシエチル)-3-オキサー1-アザビシクロ[4,2,0]オクタン
- -0 を使用することによつて、シス-3-(1′ ーゥーニトロベンジルカルボニルジオキシエ チル)-4-(2′-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンが待られる。

例 3 7

5 前述した諸例の方法及び第『表(以下の) の記載及び脚注によつて、本発明の化合物の 製造に有用な以下の置換アゼチジノンが得ら れる。

:0

$$R^{2} \xrightarrow[NH]{R^{1}} H \xrightarrow[N]{H} U U U - U H_{3}$$

	·		
化合物	K1.	K3	R1 .
1	(isopropy!)	Н	Н
2	C_6 H_5 $-CH_2$	н	Н
3	H OCH2 -8-CH3	Н	Н
. 4	H C O-CH ₂ - S CH ₃	Н	CH_2 CH_2 $-CH_2$ N_3
5	H O-CH, S-CH,		$CH_2 CH_2 - CH_2 - C - C - C - CH_2 - S - NO_2$
6	00H ₂ 8=0H ₃ / үн ₂	Н	OH ₃

	•			14 Di	M1222-	8 (3 9 0 (41)
	QCH2 SCH2			_CH ₂		
. 7	OCH2 SCH2	H	CH ₂ -			
	OCH, SCH,				,	· .
8 .	ŮH	; <i>H</i>	: <i>II</i>			
	CF ₃				•	
9		_CH ₂ 8CH ₃				
	C ₆ H ₈ CH ₂ =CH ₂ =CH				. •	
	с. н. <u>-сн.</u> сн-с-с	OCH ₂ H	н .			
10	C ₆ H ₅ = CH ₂ CH=C=0	SCH ₃		•		
•	\					
•	NH_C=OCH ₂					
11	(/ }	<i>H</i> · _	Н	•		
	$C_6 H_5 = \ddot{C} =$					•
	UH	Н	Н			
12	CH ₂				٠	
				·		
			·			•
					•	
	رت ٠			•		
13	_UH ₃	Н	II			
14	CH_3 CH_2 =	. H	Н .			
		·	$I_2 - NO_2$ H			
15	Н	OH, I OUR	12			·
		·				
1 6	Н	CH, 11 OC.	H ₂ SCH ₃ =-0	<i>2H</i> ₃		
	<u>v</u>	'				
17	C.H ₃ U.	Н	Н	•		
	v					
18	о Сн ₃ Спо_с-осн 1	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	· · ·			
	ı			•		
19	<i>II</i>	Н		CH ₃		
		·		•		
20	H .	H .		$CH_2 CH_2 = CH_2 -N_3$		
20	CH ₃ O-CH ₂ -80					
21	o'A_	H		CH ₂ =CH ₂ =COOCH ₂	U ₆ H ₅	
	•					

22	CH.	CH2 > /				
	CH ₃		•			
	M_{3}			•		

 CH_3

$$26 \qquad CH_3 + CU_2 - CH_2 - NU_2 \qquad H$$

: 41

$$O = O - C - CH_2 - O - NO_2 \qquad H$$

 $30 \qquad CH_1 \qquad O-C-CH_2 \qquad -NO_2 \qquad H_2$

29

第『表に対する脚注

- (1) 列 2 に 説明した。
- (2) 例 3 に説明した。.
- (3) 例 6 に 説明した。

15

15

- (4) 例 1 2 に かける UH, MH r の 代 り に 1 - プロモー 3 - アジドプロパンからの グリニ ヤール試薬を使用する以外は、例 9 、 1 0 、 1 1 、 1 2 、 1 3 及 U 1 4 の 方法を 使用 して、 例 6 の 工程 U の 生 成 物 か ら。
- (5) グリニヤール試験を1-プロモー3ー (ァーニトロベンジルオキシカルボニルオキシ)-プロパンから製造する以外は(4)と同じ。
 - (6) 工程 4 におけるアセトアルデヒドの代 りにフォルムアルデヒドを使用する以外は例 6 の方法によるそしてこの生成物を例 9、 1 0、11、12、13及び14の方法に使
 - 用する。
- (7) 例12のグリニヤール 試薬を1-ブロモ-3-(ベンジルオキシカルボニル)-プ20 ロパンから製造する以外は(6)と同じ。

<u>;::\$1</u>

(B) 例 8 の 工程 G の 生 成 物 の ア セ チ ル 化 に よ る。

- (19) 例14 に説明した。
- 20 例 1 2 に 1 ープロモー 3 ーアジドープロパンからのグリニヤール 試聚を使用し次で例 1 3 及び例 1 4 の方法による。
 - 2D グリニヤール試薬を1-ブロモ-3-(ベンジルオキシカルボニル)-プロパンか 5製造する以外は(5)と同じ。
- 10 20 アルコールのトシル化次で N a N' s 化 よる 箇 換次 で工程 C' の方法及 び生成 物のアセチル化によつて 例 8 の工程 L' の生成 物から。
 - 図 奥化ペンジルの代りに UH 1 を使用 して例 3 の工程 4 の方法を使用しそして最後 の操作を再び反復し次で例 3 の工程 B 及び U の方法を使用し、例 8 の工程 D の生成物から。
 - 24 臭化ペンジルの代りに CH, I を使用 する以外例 3 の工程 A の方法を使用し次で例 8 の工程 B、F及び C の方法を使用しそして 生成物をアシル化することによつて例 8 の工

- 特開昭53-87**390**(43) (8) 工程 4 におけるアセトアルデヒドの代 りにトリフルオロアセトアルデヒドを使用す る以外は例 6 の方法による。
- (9) アルデヒドが3-フェニルプロピオン アルデヒドである以外は(8)と同じ。
- QQ アルデヒドが3-フェニル-3-(ァ -ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ) -プロピオンアルデヒドである以外は(8)と同じ。
 - (1) 例23の生成物のアセチル化による。(1) 例25または25 a の生成物のアセチ
- 02 例 2 5 または 2 5 c の生成物のアセチ ル化による。
 - Q3 例29の生成物のアセチル化による。
 - 04) 例31の生成物のアセチル化による。
- 05 例 8 の工程 C ′ の生成物のアセチル化による。
- (b) 例9、10、11、12、13及び14の方法によつて例6の工程 0の生成物か5。
 - (17) 例32 に説明した。

程ルの生成物から。

四 例28の生成物からそして例2の工程 A、B及びCの方法による。

図 例 9 、 1 0 及 び 1 1 の 方法を 使用 し 次 で ァ ー メトキシフェニルー マグネシウムブロマイドの 代 り に ァ ー メチルチオフエニルーマグネシウムブロマイドを 使用する 以外は 例 1 5 の 方法によつて 例 8 の工程 G / の 生成物から。

め グリニヤール試験が2ーメチルチオービニルーマグネシウムプロマイドである以外は26と同じ。

四 グリニヤール試薬を1-クロロー4-アジド-1-ブテンから製造する以外は 206 と同じ。

20 グリニヤール試薬を1-クロロ-4-アジドーブタンから製造する以外は20と同じ。 例38

0

5

前述した楮例に説明した方法によつて、第 「表に示した本発明の化合物(I)が得られる。 方法に関する備考は第
「表に対する脚注に示す。

5

第 11 表

•	N7 E 2			
化合物	R1	K 2	K3	. R
1	Н	Н	н	Na
2	UH. UH	H	н	N a
3	Н	CH ₃ OH	Н	<i>N</i> ₆
4	HUUH ₂	Н	H	Ν
. 5	Н .	HO-CH ₂	.	
6	CH ₁ OH	<i>II</i>	Н	Na
7	u	UH ₃ OH	Н	N ₆
8	H : "	Н	CH ₃	
		•		

特別 昭53- 87390(45)

				特別 昭53-	87390 (45)
9	Н	н	$CH_2 - CH_2 - CH_2$ VH_2	Н	
		•	•	Н	
10	CH ₂ OH	И	CH ₂ CH ₂ = CH ₂ NH ₂	н	
11	CH ₂	, <i>H</i>	II .	N a	·
• •	<i>0.1</i> 3		·		•
12	#	CH ₃	Н .	· Na	
13	U6 H6 - L	И.	H	No	
14	н	C ₆ H ₆ -C	H .	Α΄	
15	C ₆ JI ₈ CJI ₂	н	Н	. K	
				Na	
16	н	$U_6 H_5 - CH_2$	Н		•
			•		
17	CH ₃ CH ₂	<i>H</i>	· H	JV a	
				خو	
18	Н	CH ₂ CH ₂	<i>II</i>	K	
		•		K	
. 19	CII3	if	CH ₃	.	
20	н	CH ₃	<i>СН</i> ₃	Na	٠.
	OH		•		
21	UF3 _UII	н .	Н	N a .	
		И	Н	Na	
22	H	$CF_3 = \begin{matrix} II \\ -C + OH \end{matrix}$	<i>H</i>		
23	$C_6 H_5 CH_2 = CH_2$	Н	Н	<i>K</i> .	
•	-OH				•
24	H	$C_6 H_5 CH_2 - CH_2$	H	, K	
		1			

			•	特別 昭5	3- 87390 (48)
•	он				
25	U ₆ II ₅ UHCH ₂ CH- NH ₂	~ #	<i>H</i>	. #	
	Kn ₂				
26	U ₆ II ₅ = CH = CH ₂ = C =	Н	Н	Н	
	· INII2 UII				
			Н	<i>K</i>	
27	CH ₂ O	n.	и .	•	
	,	UIL O	<i>Н</i> ·	K	
28	ıl				
	UH, OH	Н .	$CH_2 - CH_2$	Na	
29			CN2 OH		
30	<i>//</i>	. с н, ун	CH ₂ -CH ₂	Na	•
, v		\rightarrow	СН ₂ ОН		
31	сн _е он		$CH_2 - CH_2$	N a .	
	\downarrow	•	COON		
			• .		
	<u>.</u>			00	•
32	H	Ин. Ин.	CH ₂ = CH ₂	Na	
32			UUUN a		
33	UII ₂ = OH	H	CH ₂ CH ₂	N a	
	. • I		COON		
3 4	UH3 NH2	Н	Н	. H	
	~		·		
3 5	C// ₃	CH ₃	н	Na	
36	. UH3 OH	U// ₃	H _.	Na.	
	1		•		•
3 7	vII. vII	CH ₃	Н	N .	
	U// ₃ \				
38	UH ₃	CH ₃	н .	A*	•
. -	сн, он		/		
39	<i>,</i>	. <i>H</i>	-\(\\)8 UH ₃	· • K	

$$NH_{2}$$

$$NH_{2}$$

$$NH_{3}$$

$$NH_{4}$$

$$NH_{5}$$

$$NH_{1}$$

$$NH_{1}$$

$$NH_{1}$$

$$NH_{2}$$

$$H$$

$$NH_{3}$$

$$H$$

$$NH_{4}$$

$$NH_{5}$$

$$H$$

$$NH_{5}$$

$$H$$

$$NH_{6}$$

$$H$$

$$NH_{7}$$

$$H$$

$$H$$

第Ⅱ表に対する脚注

- (1) 💯 1
- (2) [5] 4
- (3) 例37の化合物15から。
- (4) 例 3 7 の 化 合 物 6 、 例 4 の 方 法 か ら 。
- (5) 例 3 7 の 化 合 物 6 の エ ピマー、 例 4 の 方法 か 5。
- (6) 及び(7) 例 3 7 の化合物 1 2、例 4 の方法から。
- 10 (8) 列37の化合物19、例1の方法から。
 - (9) 例37の化合物20、例1の方法から。
 - 00 例37の化合物4、例4の方法から。
 - (1) (7) 7

15

- 02 列 3 7 の化合物 1 のエピマー、例 7 の 方法から。
 - (3) 例37の化合物11、例1の方法から。 (4) 例37の化合物11のエピマー、例1 の方法から。
 - 0.59 例 5
- 20 06 例 3 7 の 化 合物 2 の エピマー、例 5 の

方法から。

の方法から。

- (7) 例37の化合物14、例1の方法から。
- (18) 例37の化合物14のエピマー、例1
- (15、例37の化合物13、例1の方法から。
- (a) 例 3 7 の 化 合物 1 3 の エピマー、例 1 の 方法 か ら。
- (21) 例37の化合物8、例4の方法から。
- 図 例37の化合物8のエピマー、例4の 方法から。
 - 四 例 3 7 の 化 合物 9 、 例 4 の 方法 か ら。
- 24 例 3 7 の 化 合 物 9 の エ ピマー 、 例 4 の 方 法 か ら 。
 - Ø3 列37の化合物10、例4の方法から。
- 図 例 3 7 の化合物 1 0 のエピマー、例 4 の方法から。
 - め 例37の化合物17。例1の方法から。
- 23 例 3 7 の 化 合 物 1 7 の エ ピマー 、例 1
- の方法から。
 - (24) 例37の化合物5、例4の方法から。

50 例 3 7 の 化 合物 5 の エピマー、 例 4 の 方法 か ら。

(31 例 3 7 の化合物 2 1、例 4 の方法から。 (2) 例 3 7 の化合物 2 1 のエピマー、例 4

5 の方法から。

33 例37の化合物7、例4の方法から。

.64 例 3 7 の 化 合 物 2 2 、 例 1 の 方 法 か ら。

図 例37の化合物23、例1の方法から。

36 及び67 例37の化合物24、例1の方

10 法から。

15

15

20

(38) 例37の化合物25、例1の方法から。

59 例37の化合物26、例1の方法から。

(41) 例37の化合物27、例1の方法から。

(41) 例37の化合物28、例1の方法から。

(42) 列37の化合物29、例1の方法から。

(43 例37の化合物30、例1の方法から。

44 PH 8.5 (水 2 5 C) におけるエチルフオルムイミデート塩酸塩による処理によつて例38の化合物43から。

20 (49 pH 8.5 (水25℃) におけるエチルア

特別 昭53-87 390 (48) セトイミデート塩酸塩による処理によつて例 3 8 の化合物 4 3 から。

(4) pH 8.5 (水 2.5 ℃) におけるエチルフオルムイミデート塩酸塩による処理によつて、例3.8 の化合物1.0 から。

(が) 内 8.5 (水 2.5 ℃) におけるエチルアセトイミデート塩酸塩による処理によつて例3.8 の化合物 9 から。

例·3 9

<u>ナトリウム1 - カルバー2 - メチルー2 -</u> ペネム-3 - カルボキシレート

工程 4: 1 - (0 - ニトロベンジルオキシカ ルポニルメチルトリフエニル-フオ スフオラニル) - 4 - (カルポキシ ルメチル) - 2 - アゼチジノン

- 1

1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフエニル・フオスフオラニル)- 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン19をアセトン20mlにとかしたかにのでに冷却する。ジョンズ試薬(1 ml、4 M 容液を0でで10分散拌する。イソプロに4分散拌する。イソプロに2分散拌する。反応混合物をUH2C2でりすめ、次に戸過する。戸液を飽和NaC2溶液で洗涤して粗製酸0.8519を で、乾燥し次に蒸発して粗製酸0.8519を 役る。これを更に精製することなしに次の工程に使用する。

IK (cm -1):3500~2300 U-OH,

1735プロード(/ ーラクタム, 酸 カ ルボニル) , 1 6 2 0 (エステ ルカルボニル)

工程 B: 1 - (0 - ニトロペンジルオキシカ ルボニルメチルトリフエニル-フオ スフオラニル)- 4 - (クロロカル ボニルメチル) - 2 - アゼチジ

工程 4 からの 1 ~ (0 ~ 二 トロペンジルオキシカルボニルメチルトリフエニルフオスフオラニル) ~ 4 ~ (カルボキシメチル) ~ 2 ~ アゼチジノン (0.8519)を UH2 C2 2 2 0 ml に容解しそして N2 下 0 でに冷却する。 塩化オキザリル (0.8 ml)を 5 分にわたつて 満加し、次に 0 MP 1 満を 加える。 混合物を 0 でで 5 分次に 2 5 でで 1 5 分攪拌する。 否 剤及び過剰の塩化オキザリルを 減圧蒸発する。 残留物は所望の酸クロライドである。 これを 物製することなしに次の工程に使用する。

工程 ⁽⁾: <u>1 - (0 - ニトロベンジルオキシカ</u> ルポニルトリフェニルフオ<u>スフォラ</u> <u>ニルーメチル)-4-(フェニルチオカルポニルメチル)-2-アゼチ</u> シノン

工程 B からの生成物を UH: CL: 20 mlにとかし次に N: 下 0 でに冷却する。チオフェノール(0.4 P)を加え次にピリジン 0.8 mlを滴加する。反応混合物を 0° で 5 分次に 25°で 15 分提拌し次に UH: CL: でうすめ、水で洗滌し、 乾燥し次に蒸発する。 残留物を溶離剤として 50 を B: UA。 / Ua Hs を 使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理してチオエステル 0.780 Pを得る。

 $IR(cm^{-1}):1740(\beta-509\Delta),$ 1700(57727),

أعتم

4 - (フェニルチオカルボニルメチル) - 2
- アゼチジノン(0.6749) を、5分にわたつて満加する。混合物を-50°で5分攪
押しそして20分で-20°となし次に
-20°で5分攪拌する。飽和NH, CC 溶液
5 mlを加え次に混合物をUH, CC でうすめる。 室温で5分攪拌する。有機相を分離し、乾燥 し次に蒸発する。残物を溶離剤として
R, UA。を使用するシリカゲル上でクロマト
グラフィー処理して生成物 0.1629及び回収チオエステル0.1129を得る。

IR (cm⁻¹): 1740(β-ラクタム). 1710(ケトン),

1620(エステル)

15 NMR. 8: 2 1 6 . (UH, -U)

<u>工程</u> : <u>0 - 二 ト ロ ベ ン ジ ル - 1 - カ ル バ -</u> 2 - メ チ ル - 2 - ペ ネ ム - 3 - カ ル

ポキシレート

1 6 2 5 (楚風 平53 — 87 390 (49)

工程 D: 1 - (0 - ニトロベンジルオキシカ ルポニルートリフエニルフオスフオ ラニルーメチル) - 4 - (メチルカ ルポニルメチル) - 2 - アゼチジノ

氏化第一銅(0.3880g)を乾燥フラスコ中の無水エーテル10元に√。下で懸濁し、次に0°に冷却する。メチルリチウム(3.0元、1.3 モル)を滴加し次に混合物を0°で5分提拌して黄色の懸濁液を得る。次に混合物を-50°に冷却する。 THF10元中の1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルートリフエニルフオスフオラニルメチル)-

O CH₃
O O O O CH₂
NO₂

キシレン(3 ml)中において、1 - (0 - ニトロペンジルオキシカルボニルートリフエニルフオスフオラニルメチル)- 4 - (メチルカルボニル) - 2 - アゼチジノン (0.030 %)を溶解し、ピリジン 0.010 mlを加え次に混合物をが、下で1 4 0°で4 0分加熱する。キシレンを滅圧下で除去し次に残物を溶解して50%を10/4。/Us Hs を使用するシリカゲル上の分離用薄層クロマトグラフィーによつて精製して0-ニトロペンジル-1-カルバー2-メチルー2-ペネム-3-カルボキシレート(0.003 %)を得る。

IR (cm⁻¹):1775 (β-ラクタム), 1720 エステム, 1630 (ε=ε) (100 Hε)

20

10

15

20

NMR、 δ : 2.18 s (UH_3 -) , 2.86 UH_2 - d = c , 2.19 g (トランス U - 6 H , J_5 - 6 = 2.8 H s , J \mathcal{T} Δ = 16 H s) , 3.5 g (シス U - 6 H , $J_{5.6}$ = 5 H s , J \mathcal{T} Δ = 16 H s) , 4.2 m (U - 5 H) , 5.72 g (UH_2 - U_6 H s NU_2) , 7.3 - 8.2 m (芳香族 H)

 $UV \lambda^{270}$ (UH_z Ce_z), $\epsilon = 1 1 4 5 0$

. 5

20

10 <u>工程</u>F: <u>ナトリウム-1-カルバー2-メチ</u> ル-2-ベネム-3-カルボキシレ ート

工程 F の生 成物 0 ーニトロベンジルー 1 ーカルバー 2 ーメチルー 2 ーペネムー 3 ーカルボキシレート (0, 0 1 0 9) をジオキサン(2 ml) 及び水 (2 ml) にとかし次に 7 フ

メチルリチウムの代りに相当する最のフェニルリチウム(またはフェニルマグネシウム ブロマイド)を使用する以外例39の工程り に説明した方法によつて、1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルートリフェニルフオスフォラニルメチル)-4-(フェニルカルボニルメチル)-2-アゼチジノンが得られる。

15 <u>工程 B</u>: <u>0 - ニトロベンジル - 1 - カルバ - 2 - フェニル - 2 - ペネム - 3 - カ</u>ルボキシレート

特別 W 53-87 33 0 (50) オスフェート後 働液(0.1 md、0.5 モルル)を加えなに混合物をかまの導入によつて脱酸器化する。混合物を、冷たい指によつて冷却したパイレックス容器中で350mm 光を使用して1時間光分解する。光分解混合物を酢酸エチルで抽出する。水性相を凍結乾燥してナトリウム-1-カルバー2-メチルー2ーペネム-3-カルボキシレートを待る。

· 64 4 0 - 4 1

<u>ナトリウム 1 - カルバ - 2 - フェニル - 2</u> - ペネム - 3 - カルボキシレ<u>ート</u>

 $\begin{array}{c|c}
 & U_6 & H_6 \\
\hline
 & COOCH_2 & - \\
 & NO_2
\end{array}$

工程 4 の生成物 1 ー(0 ーニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフオスフォラニルメチル)ー 4 ー(フェニルカルボニルメチル)ー 2 ーアゼチジノン(0.0 3 0 g りをキシレン(3 ㎡)に容解し、次にがま下で除去し次に残留物をシリカゲル上の分離アルで除去し次に残留物をシリカゲル上の分離ルー1 ーカルバー2 ーフェニルー2 ーペネムー3 ーカルボキシレートを得る。

Iκ(cm⁻¹): 1 7 8 0 (βーラクタム), 1 7 2 2 (エステル),

1,22(=0,0,0,

1610 (= 0)

N M R (300 M H E) 8:

7. 2 - 8. 2 m (A + H), 5. 6 g (A + H), $C + H_2 = 0$), 4. 4 m (C + C + H),

20

10

特開 昭53-87 390 (51)

3. 5 9 $_q$ (J = 7. 5 , J = 3 , U - 6 $_aH$) , 3. 3 $_m$ (U - 1 $_H$) , 3. 1 $_q$ (J = 7. 5 , J = 1. 5 , U - 6 $_H$)

5 UV 1 max 2 6 8 及 7 2 9 7

<u>工程 U</u>: <u>ナトリウム-1-カルバ-2-フェ</u> <u>ニル-2-ペネム-3-カルボキシ</u> レ<u>ート</u>

VOUNE

例 3 9 の工程 F に 説明 した 方法によつて 0 - ニトロベンジル - 1 - カルバ - 2 - フェ 15 ニル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレートを 光分解してナトリウム - 1 - カルバ - 2 - フ エニル - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート を得る。

UV 1 m a z 2 9 5

10

20

10

15

20

زخ

THF0.5 mt中の1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフエニルフオスフオラニルメチル)-4-(フエニルチオカルボニルメチル)-2-アゼチジノン(0.0349)を簡加する。混合物を0°で40分攪拌する。H2U中のNH4CLの飽和溶を放在ななに混合物を15分攪拌する。有機相を分離する。水性相をUH2C2で2回抽する。合した有機抽出液を乾燥し、蒸発して失解物を1、分離用TLUによつて分離して生成物の0.0119及び回収出発物質0.0049を得る。

IR(CHCOs)cm⁻¹:1735(ゲーラクタム). 1665(ケトン), 1605(エステル)

NMR, δ : 6.8 - 8.2 m (A + H), 4.8 - 6.0 m ($A + UH_z$), 3.9 s

<u>工程 B</u>: 0 - 二 ト ロ ベ ン ジ ル - 1 - カ ル バ - 2 - (p - メ ト キ シ フ エ ニ ル) - 2

例 4 2

ナトリウム1 -カルバー2 - (ヮーメトキ シフエニル) - 2 - ペネム - 3 - カルボキシ

工程4: 1 - (0 - ニトロベンジルオキシカ ルボニルートリフエニルフオスフオ ラニルメチル) - 4 - (ァーメトキ シフエニルカルボキシメチル)-2 -アゼチジノン

p-メトキシベンジルマグネシウムブロマイドの唇欲(50 % B i z U/ T H F 中 0.25 が、0.8 ml)を N z 下におき、そして 0° に 冷却する。沃化第一銅(0.01 9 g)を加え 次に混合物を 0° で 5 時間攪拌する。

<u>- ペネム - 3 - カルボキシレート</u>

工程 U の生成物 1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニルートリフエニルフオスフオラニルメチル) - 4 - (p - メトキシフエニルカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノン(0.0579)をキシレン 5 mlに溶解し、かま下におき、そして140°で3時間加熱する。キシレンを減圧下で除去し次に残留物を分離用アムU(50%によって精製して生成物0.0059を得る。

IR (cm⁻¹):1770 (β-ラクタム), 1720 (エステル), 1605 (ε = ε) 5

10

15

5.7 q (A + UHz), 4.3 4 m (U-5H) 3.82 z (UHz U)

3. 5 q (J = 8, J = 3, $U - 6 \alpha H$), 3. 2 8 d (J = 5, U - 1 H)

3. 0 6 q (J = 8 , J = 1.5 , $C - 6\beta J$)

<u>工程 ⁽⁾</u>: ナトリウム-1 - カルバ-2 - (ァ - メトキシフエニル) - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレ<u>ート</u>

工程 B の 生成 物 0 - ニトロベンジル - 1 - 20 カルバ - 2 - (p - メトキシフエニル) - 2

ーペネム - 3 - カルボキ 野間 四53 - 87,38,0 (52) をジオキサン 5 ml、 E t UH1 ml 及び H 2 U 5 ml にとかし、 No H U U 3 (22 平)及び 1 0 チャイ/ 6 触媒 1 0 平を加え次に混合物を4 0 封度の H 2 下で 4 5 分遺元する。 触媒を デ 去し次にジオキサン 1 ml 及び H 2 U 1 ml で 洗験する。 炉液及び洗液を B t U A 6 3 × 1 0 ml で 抽出し次に 凍結乾燥してナトリウム 1 ーカルバー2 - (ァーメトキシベンジル) - 2 ーペネム - 3 - カルボキシレートを 待る。 U V λ max 2 9 5 nm (3 1 0 nm NH 2 UH 消滅示差極大)。

例 4 3

1 - カルバー2 - ペネムー6 α - (1 - ア ミノエチル) - 3 - カルボン酸の製造

$$\begin{array}{c|c}
O & NO_2 \\
NHC-OCH_2 & \bigcirc \\
O & A_c
\end{array}$$
(5)

(2)

$$\begin{array}{c}
0 & VO_2 \\
NIIC - OUH_2 - \bigcirc \\
V & VA_c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
V & VO_2 \\
V & VA_c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
V & VO_2 \\
V & VA_c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
V & VO_2 \\
V & VA_c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
V & VO_2 \\
V & VA_c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
V & VO_2 \\
V & VA_c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
V & VO_2 \\
V & VO_2
\end{array}$$
(6)

$$\begin{array}{c|c}
NHUU_2 & UH = \bigcirc \\
OH & OH \\
U = P \phi_3 & \\
UU_2 & UH_2 - \bigcirc \\
NU_2 & OH
\end{array}$$
(9)

$$\begin{array}{c|c}
 & NO_2 \\
 & NO_2 & OH_2 - O \\
 & O & OH_2 - O \\
 & OH_2 - OH_2 - OH_2 - O \\
 & OH_2 - OH_2 -$$

工程 A: 8 - オ キ ソ - 2 , 2 - ジメチル - 7 α 及び β - (1 - メタンスルフオニルオキシエチル - 3 - オキサ - 1 - アザビンクロ[4, 2, 0]オク

タンの製造

10

5

10

15

$$\begin{array}{c}
OH \\
O \\
N
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
N \in CL, \ UC \\
E :_2 N, \ UH_2 CL_2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
OB :_3 \\
OB :_4
\end{array}$$

8 - オキソー2、2 - ジメチルー7α及び β-(1-ヒドロキシエチル) - 3 - オキサ -1-アザビシクロ[4,2,0]オクタン (1.2050g、0.00606モル)を攪拌 しながら ω 2 2 中で0 でで1.1 等モル量の メタンスルフオニルクロライド及びトリエチ ルアミンで処理する。30分後に、反応混合 物を冷水、 H 7フオスフェート緩衝液で洗涤 し、M804上で乾燥し次に真空蒸発する。残

8 - オキソー 2 、 2 - ジメチルー 7 α 及び β - (1 - メタンスルフオニルオキシエチル) - 3 - オキサー 1 - アザビシクロ(4, 2, 0) オクタン(2818, 0.0101モル) を H H P A 1 0 m に 懸 濁し次に 室 温 で 攪 拌しながら N a N s (0.788, 0.012モル)で 2 3 時間処理する。 H M P A を 7 0°で 真空 除去する。 残留物を UH z C z に 在 解し、 H s U で洗 森 し、 ぬ S O a 上 で 乾燥し、 次に 真空 蒸発 する。 残留物の カラムクロマトグラフィー (シリカゲル1: 2の E i U A z : バベンゼン) は生成物 1.568、 0.0070モル (70%) を与える。 特開 昭53-- 87390 (54) 留物をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、 8:0/4。/ ベンゼン (1:1)〕処理して生成物 1.4001 9、0.00505 モル(779収率)を得る。

N M K / C D Ct : (8):

1. 3 3 , 1. 6 5 (2 個
$$\mathcal{O}$$
 * $\times_{UH_3}^{UH_3}$)
1. 4 5 (d , UH_3 - $U^{\prime\prime}$)
2 9 3 , 2 9 6 (2 個 \mathcal{O}° , UH_3 8 U_2)
3. 0 (m , U_7 - H)
3. 3 - 4. 0 0 (m , 3 H , UH_2 - U 及 U

5.00 (m, 1 H, U , 一 H)
I K/ニート(μm): 5.7 1 (β - ラクタム)
7.36及U 8.44 (SUz)

N M R / C D C/2 (8):

1.36 (d, UH_3)
1.37, 1.70 (2個の a, $\chi_{UH_3}^{UH_3}$)
2.67-3.03 (m, U_7 -H)
3.33-4.00 (m, UH_2 -U及び U_6 -H)
1R/=-ト(mm):4.74 ($-N_3$)
5.75 (β -=294)

<u> 工程 U : トランス - 3 - (1 - アジドエチル)</u>
- 4 - (2' - アセトキシエチル)

8 - オキソー2、2 - ジメチル-7 α及び β-(1-アジドエチル)-3 - オキサー1 - アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン (1.31 %, 0.00 5 8 6 モル)を HU A。/

H 2 U (4:1) 8 0 ml に 密解し 次に 6 5 °

で 2 5 時間加熱する。 HU A。及び H 2 U を真空除去する。 残留物に ベンゼンを 加え、 そして 再蒸発して 微量の水を除去する。 次に 幾留物を UH 2 C 2 5.0 ml に 溶解し、 0 でに 冷却し 次に ピリジン及び 塩化アセチルの それぞれ

1.1 モルで処理する。 氷浴を 2 0 分後に除き そして 混合及び 攪拌を 更に 2 0 分つづける。 真空 蒸発後に、 残留物を クロマトグラフィー 処理 (シリカゲル、 1:1 の E 1 U A。 / ベンゼン)して生成物 0.8 0 0 %、 0.00 3 5 4 モル(収率 6 0 %)を得る。

N M R / C D CL1 (8):

10

15 1. 3 7 , 1. 4 8 (2 個 Ø d 対 $^{U}H_{3}$ -)
2 0 3 (a , $^{U}H_{1}$ ^{U}U)
1. 6 0 - 2 3 3 (m , $^{U}H_{2}$ U)
2 5 0 - 3 1 7 (m , $^{U}U_{2}$ - H)
3 4 0 - 4 0 0 (m , $^{U}U_{4}$ - H U U V > - H)
4 1 3 (t , $^{U}H_{2}$ - U -)

0.6589(0.00328モル, 収率90%) を得る。

N M R / C D O.3 (8):

1. 1 5 及び 1. 2 0 (2 個の d , UH₃)

2. 0 5 (., UH, UU)

2.33-3.0 (m, C_3 -H 及び NH_2)

3.02-3.80(**, じ4-川及び>-州)

4. 1 5 (1, CH2 0)

7. 1 5 ($\mathcal{I} \square - \mathcal{F}$, $\mathcal{I} N - \mathcal{H}$)

 $IR/=- (\mu_m)$: 3.05 (NH)

5.62-5.81(U=U)

工程 B: トランス - 3 - (1 - 0 - 二トロベ ンジルオキシカルポニルアミノエチ ル) - 4 - (2 ' - アセトキシエチ

参り 特別 昭53— 87390(55) 6.67 (プロード, ルガ)

 $IR/=- + (\mu_m) : 3.05 (NH)$

4.7 4 (N3)

5. 6 2 - 5. 8 1 (C = O)

8.19 ((// 4)

<u>工程力</u>: トランス<u>-3-(1-アミノエチル)</u>
-4-(2¹-アセトキシエチル)
-アゼチジノンの製造

トランス-3-(1-アジドエチル)-4
-(2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン(0.8249,000364モル)を
B:UA。に溶解し次に40封度のH:下で
10 * pd/。 0.8249を使用して1時間
水素添加する。 I R はN:吸収の消失を示す。
触媒を伊去し次に溶液を真空蒸発して生成物

トランス及びシスー3ー(1ーアミノエチル)ー4ー(21ーアセトキシエチル)ー2ーアセチジノン(0.6575g, 0.00328モル)を UH 2 C2 10 ml に 密解し、0 でに冷却し次にピリジン及び0ーニトロベンジルクロフオルメートのそれぞれ1.1モルで処理する。反応混合物を0でて20分提拌し、氷浴を除きそして攪拌を更に30分つづける。密液を UH 2 C2 でうすめ、H2 U で洗涤し、乾燥し次に真空蒸発する。残留物のクロマトグラフィー処理(シリカゲル、1:10ベンゼン/ B:UA。)は生成物0.7790g
(0.00206モル、収率63%)を与える。NAMR/UDC2((6):

1. 3 2 (d, UH₂)

2.03 (a, UH 2 UU)

so

15

 $2.81 - 3.15 (m, U_3 H)$

3. 3 3 - 3. 7 5 (m, $\mu N > -H$)

4. 1 3 (t, UH, U)

5. 4 8 (a, A + UH2)

5. 6 0 (7 D - F, NHCOO)

6 8 1 (7 D - F, NH)

7. 25 - 8.25 (m, A_TH .)

IR/=-+(.4m): 3.03(NH)

5.65-5.88(U=U)

6.53及び7.43(ハインょ)

工程 F: トランス1-(0-ニトロベンジル

オキシカルボニルヒドロキシメチル)

- 3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオ

キシカルボニルアミノエチル) - 4

- (2′-アセトキシエチル)-2

ーアゼチジノンの製造

20

10

15

10

ル)- 4 - (2 - アセトキシエチル)- 2 - アゼチジノン(0.5 8 0 g, 0.0 0 1 5 3 モル)を加え次に混合物を 8 時間遺流し、冷却し、蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理(シリカゲル、1:1 の E t UA c / ベンゼン)して生成物 0.7 7 5 g (
0.0 0 1 3 2 モル、収率 8 7 g) を得る。

NMK/ CDC(2 (8);

1. 3 1 (d, UH₃)

203 (4, 04, 00)

3. 1 · 1 (m, ' U 3 - H)

3.30 - 4.20 (m, $U_4 - H$, CH_2 UA_6

> -H, HU = OH)

4.35 (プロード, UH)

5. 2 5 - 5. 8 0 (m, A + UH2 , NHUU)

7. $4\ 0\ -\ 8.\ 2\ 0\ (m,\ A_TH)$

I R / = - ト (μ π):

2 9 8 (7 D - F, OH, NA)

 \cdot 5. 6 5 - 5. 3 8 (U = U)

20 ~6.53, 7.43 (NU₂)

(204)

特開 昭53-- 87390(56)

$$\begin{array}{c|c}
 & NO_2 \\
 & \parallel \\
 & N-C-OCH_2 - \bigcirc \\
 & OA_6
\end{array}$$

ジー 0 ーニトロベンジルータータレートから製造したオルトーニトロベンジルグリオキザレート (0.650 g, 0.00153 モル)をベンゼン 2 0 型に溶解し次に UaHzを含有するジェーン・スターク水分離器を使用して1 時間遺流する。トランスー3-(1-0ニトロベンジルオキンカルボニルアミノエチ

1

工程 G: トランス・1 - (0-ニトロベンジ ルオキシカルボニルクロロメチル) -3-(1-0-ニトロベンジルオ キシカルボニルアミノエチル) - 4 - (2'-アセトキシエチル) - 2

$$\begin{array}{c|c}
O & NO_2 \\
H & | & \\
N - C - OCH_2 - \bigcirc \\
OH & \\
COOCH_2 - \bigcirc \\
NO_2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
O & NO_{2} \\
H & \parallel \\
N-U-OCH_{2} & \bigcirc \\
O & NCCCC
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
O & NO_{2} \\
\hline
O & NO_{2}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
O & NO_{2} \\
H & \parallel \\
N-U-OCH_{2} - \bigcirc \\
O & A_{c} \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
O & A_{c} \\
\vdots & \vdots & \vdots \\
O & O & CH_{2} - \bigcirc \\
N & O_{2}
\end{array}$$

トランス-1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-3-(1
-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(2-アセトキシエチル)
-2-アゼチジノン(0.7.7.5.9, 0.00132
モル)を、-20°でTHF中でピリジン及びSUCLのそれぞれ1.2等モル量で処理する。
20分後に、冷却浴を除きそして攪拌を更に20分つづける。反応混合物をベンセク
すめ、炉過し次に蒸発してクロロ生成物を得る。これを直接に次の反応に使用する。

工程 H: トランス・1 - (0 - ニトロベンジ

ルオキシカルボニルトリフエニルフ

オスフオラニルメチル) - 3 - (1

- 0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノエチル) - 4 - (2 ' アセトキシエチル) - 2 - アゼチジ

_ノンの製造

10

15

射配からのトランス-1-(0-ニトロペ ンジルオキシカルボニルクロロメチル)-3 ー(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(2-アセトキシエチル)-2-アセチジノンを D M F 4.0 元に 密解し次に25℃で1.0 時間 D M F 3.0 元中のトリフエニルフオスフィン(0.4 1 4 9,000 0 1 5 8 モル)で処理する。 D M F を 真空下で除去し次に残留物を U H C 2,に入れ、 叶 7 フオスフェート 緩衝液で処理し、 乾燥し次に蒸発する。 残留物のカラムクロマトグラフィー処理(シリカゲル、1:10 E 10 A 2 / ベンゼン)は、生成物 0.7 0 0 9 (0.0 0 0 8 4 2 モル、収率 6 4 多)を与える。

N M R / C D CL . (8):

1. 3 1 (d, CH₃)

2.03 (*, UH * UU)

3.1.1 (π , U_3 -H)

3. 3. 0 - 4. 2. 0 (m, U_4 -H, UH_2 UA_0 , NH > -H)

5. 2 5 - 5. 8 0 (m, A, UH, NHCO)

1 R/=- + (u m):

5

15

20

10

15

20

2.98(NH), 5.65-5.88(P-ラクタム, アセテート, カーボネート) 6.17(エステルカルポニル)

工程 1: トランス・1 - (0-ニトロベンジ ルオキシカルボニルトリフェニルフ <u> オスフォラニルメチル</u>) <u> - 3 - (1</u> - 0 - ニトロペンジルオキシカルボ ニルアミノエチル) - 4 - (2′-ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジ ノンの製造

$$\begin{array}{c|c}
O & NO_{2} \\
H & \parallel \\
N-C-OCH_{2} & \bigcirc \\
O & A_{0} \\
& \downarrow \\
COOCH_{2} & \bigcirc \\
& \downarrow \\
NO_{2}
\end{array}$$

UH₂ Cl₂ に入れる。 密液を叶 7 フォスフェー ト級衝液で洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残 留物のカラムクロマトグラフィー処理(シリ カゲル、2:1のE:UA。/ベンゼン)によ つて、 生成物 0. 4 5 5 9 (0. 0 0 0 5 7 5 モ ル. 収率 6 8 %)を得る。

N M R / C D CL1 (8):

1. 3 1 (d, CH,) 2.40 - 4.50 (m, $C_3 - H$, $C_6 - H$, $UH_2 = UA_0$, $\frac{NH_2}{} > -H$) 5. 0 0 - 6. 0 0 (π , $A + CH_2$, $-\frac{H}{N} - \frac{\ddot{U}}{C}$) 7. 2.8 - 8.1.0 (m, ArH)

1 R/=- + (# m) :

3.0 (プロード, NH 及び UH) 5.65-5.88(/-ラクタム, カー ポネート)

6.17 (エステルカーボニル)

工程 J: 0-ニトロベンジル-1-カルバー 2 - ペネム - 6 a - (1 - 0 - = ト ロベンジルオキシカルポニ<u>ルアミノ</u>

トランスー1-(0-ニトロペンジルオキ シカルポニルトリフェニルフオスフオラニル メチル) - 3 - (1 - 0 - ニトロペンジルオ キシカルボニルアミノエチル) - 4 - (2 -アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノン (0.7008, 0.000842モル)を無水 メタノール10型に否解し次にVェ中におい て室温(25℃)でナトリウムメトキシド (0,0500%,0000926モル)で処 理する。 溶液を室温 1 % 時間攪拌する。 M.OH を真空除去した後に、残留物を

エチル)-3-カルポキシレ

$$\begin{array}{c|c}
O & NO_{2} \\
H & \parallel \\
N-C-OCH_{2} & \bigcirc \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C & P & \phi_{3} & NO_{2} \\
\hline
COOCH_{2} & \bigcirc \\
\end{array}$$

L

. ドランスー1-(0-ニトロペンジルオキ シカルボニルトリフェニルフオンフオラニル メチル) - 3 - (1 - 0 - ニトロペンジルオ キシカルポニルアミノエチル.) ~ 4 ~(21

ーヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン
(007928,000010モル)を、
N:下において DMSU/AU: U(1:1)4
muに3時間で溶解する。 DMSU及び AU: U
を真空下で除去する。 残留物を分離用 T. L U
(シリカゲル、1:3の E:U/A。/ベンゼン)
によつて精製して生成物0.12608
(00247ミリモル、収率25%)を得る。
NMR/UDC((b):

7. 3 3 - 8. 3 3 (m, A. -H)

20

10

20

3. 0 (N - H)

5.-63 (# - ラクタム, じェロ)

لاشه

オルトーニトロベンジル1 - カルバー 2 - ベネム - 6 α - (1 - 0 - ニトロベンジルオキンカルボニルアミノエチル) - 3 - カルボキシレート(2 1 写)を、0.5 0 M 内 7 フオスフエート級衝液 0.0 1 ㎡を含有するァージオキサン 2 ㎡及び水 2 ㎡に溶解する。溶液を脱酸素し次に350 mm の光に1時間さらす。溶液を酢酸エチルで充分に抽出する。水溶液を凍結乾燥して生成物を得る。

UV max 265 nm 電気泳動は陽極に向つて 移動する単一の生物活性スポットを示す。

<u> 工程 J</u>: <u>1 - カルバー 2 - ペネム - 6 α - </u> <u> (1 - アミノエチル) - 3 - カルボ</u>ン酸の製造

$$\begin{array}{c|c}
O & NO_z \\
N-U-UUH_z - \bigcirc \\
O & NO_z
\end{array}$$

特別 昭53-87390 (59) 5.81 (エステル, カルバメート, $\upsilon=\upsilon$)

6.5 8 及び 7.4 6 (NU2)

$$\begin{array}{c|c}
 & V & NO_2 \\
 & \parallel & \\
 & N-C-OCH_2 & \bigcirc \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & &$$

 $\bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{i=1}^{N} \bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{i=1}^{N} \bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{i=1}^{N} \bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{i=1}^{N} \bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{i=1}^{N} \bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{i=1}^{N} \bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{N$

例·4 4

ナトリウム1 - カルバー 2 - ペネムー 6 α

- (1 -ヒドロキシー1 -メチル)エチルー

3 -カルポキシレートの製造

工程 4:8-オキソー2,2-ジメチル-7 α 及 ひ β ー (1 ー ヒ ドロ キシー 1 - メチル)エチルー3ーオキサー1 - アザビシクロ〔4,2. 0) オク

タンの製造

$$\bigcap_{N \times 0} \longrightarrow \bigcap_{N \times 0}$$

縮合にないて、8-オキソー2,2-ジメ チルー3ーオキサー1ーアザビシクロ〔 4. 2, 0) オクタンとアセトアルデヒドの代り にアセトンの相当量を使用する以外は例8の 工程 E の方法によつて、75%の収率で標記 生成物が得られる。

N. 81 R / U D C43 (8):

10

15

1.23及び1.30(4, 04, -0-04

20 .1.37及び1.70(

> 例43の工程じに説明したような8-オキ ソー2、2-ジメチルー7a-(1-ヒドロ **キシー1-メチル)エチル-3.-オキサー1** --アザビシクロ〔4, 2, 0〕オクタンの加 水分解次で例43の工程じによる生成物のア シル化は、458の収率でトランス-3-

> (1 - ヒドロキシー1 - メチル) エチルー 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジ ノンを与える。

NMK/CDCs (8): 10

C M

1. 2 3 及び 1. 3 3 (2 4, 274 = 0)

1. 7 0 - 2. 2 0 (m, $-UH_z$ -)

2.03 (a, UH a - UU)

 $2.85(d, U_3-H, J_{3.4}=2.0)$

3.20(プロード, ひ H)

3.53-3.83(2個のトリプレット

 $U_4 = H_1 J_{3.4} = 2.0$)

4. 0 3 - 4. 2 6 (m, $-UH_2 - U$)

7. 0 (プロード, N H)

1 K/フイルム (A m): . 20

特開 昭53-- 87390(60) 1.60-1.90(m, ビ州z = ビルz = U)

2 8 0 (d, U_7 -H, J_{67} = 20)

293 (., UH)

3.40-363(2個のトリプレツト。

 $U_6 - H$, $J_{67} = 2.0$)

 $3.73 - 3.93 (m, U_4 - H)$

ΙΚ/フィルム (μm):

2.90 (*UH*)

5. 7 8 (U = U)

工程B:トランス-3-(1-ヒドロキシ

1 ーメチル) エチルー

ノンの製造

3.0 (プロード, NH及び 0 H) 5.78 (C = O , β - ラクタムエステ

ル).

. 8. 0 6 (UAs)

工程 C: トランス1-(0-ニトロベンジル オキシカルボニルヒドロキシメチル) - 3 - (1 - ヒドロキシー1 - メチ ル) エチルー 4 ー (2 ′ ーア<u>セトキ</u>

造

例 4 3 の工程 F に説明したようなトランス
- 3 - (1 - ヒドロキシー1 - メチル) - エ
チル- 4 - (2' - アセトキシエチル) - 2
- アゼチジノンと 0 - ニトロベンジルグオキ
シレートとの縮合は、6 6 % の収率で所望の
生成物を与える。
N M K / C D C(2 (d):

1. 2 6 - 1. 4 3 (2 個 の ダ ブ レット, UH₃ - U - UH), <math>2 0 3 (*, UH₃ UU)1. 8 0 - 2 3 0 (m, -UH₂ -)3. 0 0 (*, UH₃ - H)3. 2 8 (*, UH₃ - H)3. 2 8 (*, UH₃ - H)4. $4 0 (m, U_4 - H)$ 5. 1 0 - 5 8 0 (m, N - U - H)6. $UH_2 - U$ 7. $0 - 8 3 0 (m, A_7 - H)$ 7. $0 - 8 3 0 (m, A_7 - H)$

- 10

15

20

<u>! |</u>

2.90(U-H)

例 4 3 の工程 G に 説明 した よ うに トランス
- 1 - (0 - ニトロペンジルオキシカルボニ
ルヒドロキシメチル) - 3 - (1 - ヒドロキ
シー1 - メチル)エチルー 4 - (2 - アセト
キシエチル) - 2 - アゼチジノンを塩化チオ 5
ニル及びピリジンと反応せしやて所望のクロ
ロ化合物を 待、 これを 例 4 3 の工程 H におけるようにトリフェニルフオスフィンと反応せしめて 6 3 % の収率で所望の生成物を 得る。

10

NHR/UDC(2)(b):

1.00-1.40(*,プロード, UH3-U-UH)

2.01(*,UH3-U-U)

1.80-2.60(m,-UH2-及びUH)

2.90(d,U3-H)

3.60-4.40(m,C4-H及びUH2U)

5.0-5.80(m,UH2Ar)

7.20-8.10(m,ArH)

IR/ニート(μm):

2.95(U-H)

特開 昭53— 87390(61)
5.71(じョリ, ターラクタムエステル)
6.58及び7.46(^{NU}z)

工程リ: トランス・1 ~ (0~ニトロベンジ ルオキシカルボニルトリフエニルフ オスフオラニルメチル) ~ 3 ~ (1 - ヒドロキシ ~ 1 ~ メチル) エチル - 4 ~ (2 ~ アセトキシエチル) ~ 2 ~ アゼチジノンの製造

5.78 (U = U , β-ラクタム及びア セテート) 6.17 (U = P Ø₈) 「U = U

工程 B: トランス-1-(0-ニトロベンジ

ルオキシカルボニルトリフエニルフ

オスフオラニルメチル)-3-(1

-ヒドロキジー1-メチル)エチル

-4-(2'-ヒドロキシエチル)

-2-アゼチジノンの製造

$$OH \qquad OAc \qquad McOH/McONc$$

$$C = P \phi_3$$

$$CO_2 CH_2 \qquad OH$$

$$V = P \phi_3$$

$$CO_2 CH_2 \qquad OH$$

$$C = P \phi_3$$

$$CO_2 CH_2 \qquad OH$$

例 4 3 の工程 / に説明したようにトランス - 1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニ ルトリフェニルフオスフオラニルメチル) -3 - (1 - ヒドロキシー1 - メチル) エチル - 4 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼ チジノンをナトリウムメトキシド及びメタノ - ルで加水分解すると、 9 3 多の収率で所望 の生成物が得られる。

N M R / C D Ct 2 (8):

4. 8 0 - 5. 5 0 (m, $CH_z A_r$)
7. 1 0 - 8. 0 0 (m, $A_r H$)

1 R / フィルム (μm) : . .

20

10

15

2 9 8 (0 - H)

5.78 (じ = ひ、 / ーラクタム)

トランスー1~(0-ニトロベンジルオキ シカルポニルトリフエニルフォスフォラニル メチル)-3- (1~ヒドロキシ-1-メチル) エチルー4 -- (2-アセトキシエチル)-2・ - アゼチジノン (O. 1 2 5 2 g. 0,00020 モル)を UH: CL: 10 ml に 招解 し次 に徐々に 25℃で20分にわた.つてピリジウムクロロ クロメートの UH2 Cl2 懸濁液 2 0 ml に加える。 添加完了後に、攪拌を更に30分つづける。 次に反応混合物を沪過し次に沪液をpH3次で **州7の殺衝溶液で洗滌し、無水のM8U、上て** 乾燥しそれから蒸発する。 分離用 TLU (シリカゲル、E,UAc) は生成物 0.0248 タ (0.0716ミリモル, 収率36%)及び 回収出発物質 0.03449(0.0550ミリ モル,278)を与える。

NMR/UDC(3 (8): UH3
1.35及び1.43(20, CH3 - U-UH)
1.83(プロード, UH)

20 291 (2個のトリプレツト, 0, -H)

特開 昭53- 87390(62). 6.1 7 (U = P Ø s)

工程F: 0-ニトロベンジル1-カルバー2
-ペネムー6 α-(1-ヒドロキシ
-1-メチル)エチルー3-カルボ
キシレートの製造

 $OH \longrightarrow OH$ $C = P \phi_1$ $C O_2 CH_2 \longrightarrow NO_2$

3.33(d, U₆ -H, J_{5.6}=3.0)
4.33(2個のトリプレツト,
U₅ -H, J_{5.6}=3.0)
5.71(q, UH₂ A₇)
6.58(t, U=UH)
7.30-830(m, A₇)

IR/UH₂ ひょからのうすいフィルム(μ_m):
3.0(プロード, U-H)
5.65(U=U, β-ラクタム)
5.81(U=U, エステル)
6.25(U=U)
6.58及び7.46(NU₂)

<u>-6 α - (1 - ヒドロキシ - 1 - メ</u> <u>チル)エチル - 3 - カルボキシレー</u> トの製造 OH OH

工程は:ナトリウム1-カルバー2-ペネム

例 3 9 の工程 P に説明したように 0 ーニトロペンジルー1 ーカルバー 2 ーペネムー 6 αー(1 ーヒドロキシー1 ーメチル)エチルー3 ーカルボキシレートの光分解は、ナトリウム1 ーカルバー2 ーペネムー6 αー(1 ーヒドロキシー1 ーメチル)エチルー3 ーカルボキシレートを与える。

> 3.47 (d, U₆ -H) 4.27 (2個のトリプレツト, U₆ -H) 6.30 (i, U=UH)

10

15

20

10

15

メチルリチウム (E t 2 0 / C 6 H 6 中 1.3 m 符 合物を10分徴拌する。 THF20 ml中の0 ーニトロペンジルオキシカルポニルクロライ ド(3.56%, 0.0165モル)を10分化 わたつて滴加し次に混合物を一78℃で45 分攪拌する。混合物を叫りのフォスフェート 緩衝液20 ml (0.5 モル)及び水で処理する。 有機相を分離しそして水性相を UH = C/2 で抽 出する。合した有機抽出液を乾燥し次に蒸発 する。残留物を50%にUAにノシクロヘキ サンを使用してシリカゲル上でグロマトグラ フィー処理して8ーオキソー2、2ージメチ ルー7α-(1(h)-0-=トロペンジルオキ シカルポニルオキシェチル)-3-オキサ-1 - アザビシクロー [4 , 2 , 0] - オクタ ン(0.7179)を得る。

I k cm⁻¹: 1 7 6 0 β-ラクタム, 1 7 3 0 カーボネート, 1 5 1 2 = トロ ナトリウム1 - カルバ-2-(ρ-メトキ シフエニル) - 6 α - (1 - (ε) - ヒドロキシ エチル) - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレー トの製造

例 4 5

$$\begin{array}{c|c}
 & O \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\$$

8 - オキソー 2 , 2 - ジメチルー 7 α - (1 - ヒドロキンエチル) - 3 - オキサー 1 - アザビシクロ (4, 2, 0) オクタン (308, 0015 モル)を THF 40 mt にとかしそして N: 下で - 78° に冷却する。

NMR、δ: 1.41及び1.73、2 * (ゲムジメチル)、1.45 d (UH₃ - U)、 H

1.85 m (U - 5 H), 2.96

d, d (j = 2, j = 8, U-7H),
3.53 m (U - 6 H), 3.81

d d (U - 4 H), 5.03 m

(UH₃ - U), 5.53 * (A+-UH₃

-U), 7.35-8.15 m (ArH)
8-オキソー2, 2-ジメチルー7 a-(
1(a)-0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-3-オキサー1-アザビシクロー[4,2,0]-オクタン(0.670
g)も得られる。

I R. cm⁻¹:1760(ダーラクタム), 1730(カーボネート), 1512(ニトロ)

NMR. 8: 1.4 及び 1.7 3, 2 · (ゲムジメ チル), 1.5 d (ビ<u>H</u>3 - ビ'-H), 1. 8 5 m (U - 5H) , 3. 1 4 d d (j = 2 , j = 5 , U - 7H) , 3. 5 3 m (U - 6H) , 3. 8 5 d d (U - 4H) , 5. 2 m ($UH_3 - U - H$) , 5. 5 6 s ($A_7 UH_2 - U$) , 7: 9 - 8. 2 5 m

また、2つの異性体の混合物であるフラクション(1.70 7 g)が得られる。これは、
10 反復クロマトグラフィーによつて分離することができる。

. 15

20

15

シエチル) - 2 - アゼチジノンである。これは、更に精製することをしに次の工程に使用する。

<u>工程で</u>:トランス1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)
-3-(1(e)-0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)4-(2-ヒドロキシエチル)-2
-アゼチジノン

ペンゼン(20 ml)中の工程 B からのトランス-3-(1(a)-0-2トロペンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンに、0-2トロペンジルグリオキザレート(ペンジルグリオキザレートに対して例1の工程 A に

特開 昭53— 87390(64) 工程 B:トランス - 3 - (1 (5) - 0 - ニトベ ンジルオキシカルポニルオキシエチ ル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル)

8-オキソー2、2-ジメチルー7αー
(1(S)-0-ニトロベンジルオキシカルボニ
ルオキシエチル)-3-オキサー1ーアザビシクロー(4、2、0)オクタン(1.388)を酢酸(16㎡)に溶解し、水を加え次に混合物を65で1.5時間加熱する。溶剤を放底下で除去し次に残留物をキシレン10㎡に入れ、キシレンを破圧蒸発し次にこの方法を2回反復する。残留物は、粗製のトランスー3ー(1(S)-0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-(2-ヒドロキ

3

説明したようにジェ 0 - ニトロベンジルタータレートに 5 5 9 及び過天素酸 0.9 2 9 から製造した)を加える。水をつかまいるために CaHを有するジエーン・スターク装置を使用して一夜還流する。 混合物を冷却し、 炉過し 蒸焼用 して 2 0 9 E LOAc/CoH1。 を使用してジオール(0.8 2 5 9)を得る。 IRcm 1 3 4 0 0 (O H) 、 1 7 4 0 (ゲーラクタム、カーボネートエステル) 1 5 2 0 (ニトロ)。

NMR. ð: 1.4 3 及び 1.4 1 、 2 d (CH₃-C-H)
2.0 m (CH₂-CH₂-OH)、 3.2 7 q
(C-3H)、3.8 m (CH₂-CH₂-OH)及
び C-4H)、5.1 8 m (CH₃-C-)、
H
5.5 2 及び 5.6 (Ar-CH₂-O)、
7.4 3 - 8.2 m (ArH)。

<u>工程 D</u>: トランス 1 - (0 - ニトロベンジル オキシカルボニルヒドロキシメチル) - 3 〔 1 (a) - 0 - ニトロベンジルオ キシカルボニルオキシエチル 〕 - 4 - (2 - ι - ブチルジメチルシリル オキシ)エチル - 2 - アゼチジノン

トランス1-(0-ニトロペンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-3-〔1(a)-0-ニトロペンジルオキシカルボニルオキシエチル〕-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン(0.825分)をDMF10元に浴解し次にι-ブチルジメチルクロコシラン(0.233分)で処理する。混合物をエで%時間撹拌する。水を加え次に混合物をエ

لات ..

ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジ ノン

$$\begin{array}{c}
OR \\
OH \\
O\\
R
\end{array}$$

トランス1- (0 - ニトロベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル) - 3 - (1(s) - 0 - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 4 - (2 - t - ブチルジメチルシリルオキシ) を、何1の工程 B に説明したカニアゼチシー (0.8 4 5 9)を、何1の工程 B に説明した方法によつて SOCL (0.1 1 ml)及びピリジン(0.1 3 ml)で処理し、次にそのようにして待られたクロロ化合物を例1の工程 C の方法によつてトリフェニルフオスフィン(0.397 9)で処理してイリドシリルエーテルのD M F 裕液を得る。この溶液に、濃 HC 、0.1 ml

特別 昭53- 87390(65) ーテルで3回抽出する。エーテル抽出液を水で4回洗滌し、乾燥し、蒸発し次に残留物を 50★ *EtOAc/Co.Hi*: を使用してシリカゲル上 でクロマトグラフィー処理してシリルエーテ ル 0 .8 4 5 *9* を得る。

IR.cm⁻¹: 3 3 5 0 (O H) 、 1 7 5 0 (β - ラクタム、エステル及びカーボネート): 1 5 2 5 (ニトロ)。

NMR. δ : 0.0 6 S (CH₃S₁), 0.8 6 a (CH₃-C-S₁), 1.4 3 d (CH₃-H), 2.0 3 m (CH₂-CH₂-O), 3.2 6 q (C-3H), 3.7 6 m (CH₂-CH₂-O) E U C-4H), 5.0 6 m (CH₃-E), 5.5 3 E U 5.6 3 (A r CH₂-O), 7.3 3 - 8.2 6 m (A r H) e

<u>工程 8</u>:トランス・1 - (0 - 二トロベンジ ルオキシカルボニルトリフエニルフ オスフオラニルメチル) - 3 - (1 (a) - 0 - 二トロベンジルオキシカル ボニルオキシエチル) - 4 - (2 -

1

を加え、混合物を 2 5 ℃ で 1 0 分散拌する。 密剤を減圧下で除去し次に残留物を CH₂CC₂ に 入れ次に 5 多 NaHCO₃ 密液で洗滌し、乾燥し 蒸発し次に 7 0 多 EtOAc/C₆ H₁₂ を使用してシ リカゲル上でクロマトグラフィー処理してト ランス - 1 - (0 - ニトロベンジルオキシカ ルポニルトリフエニルフオスフオラニルメチ ル) - 3 - (1 - (a) - 0 - ニトロベンジルオ キシカルボニルオキシエチル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチシノン (0.7 5 0 9) を得る。

IR.cm⁻¹:3400(OH)、1740(ダー ラクタム及びカーポネート)、 1620(エステル)、1522 (ニトロ)。

NMR・ δ : 1.3 6 d (CH_3 -C)、1.9 m (CH_2 - CH_2 -OH) 、3.5 8 m 及び 3.8 m (CH_2 - CH_2 -OH 及び C-4H) 5.1 2 m (CH_3 -C) 、5.2 - 5.85 $m (ArCH_2-O)$, 7.4 ~ 8.2 m (ArH)

m.s: $m^{\tau} = 7 9 2$

工程F: トランス・1 - (0 - 二トロベンジ ルオキシカルボニルトリフエニルフ オスフオラニルメチル) - 3 - (1 (a) - 0 - 二トロペンジルオキシカル ボニルオキシエチル) - 4 - (カル ボキシメチル) - 2 - アゼチジノン

> <u>工程 G</u>: トランス - 1 - (0 - 二 トロベンジ ルオキシカルボニルトリフエニルフ オスフオラニルメチル) - 3 (1 (a)

2 0

20

$$\begin{array}{c}
OR \\
O \\
\downarrow \\
O \\
N \\
\downarrow \\
P \\
\downarrow \\
R
\end{array}$$

工程 C の 生 成 物 を 、 例 3 9 の 工程 C に の べ た 方 法 に よ つ て チ オ フ エ ノ ー ル 及 び ピ リ ジ ン で 処 理 せ し め て チ オ エ ス テ ル (0.5 8 6 8) を 得る 。

IR.cm⁻¹ : 1 7 5 0 (β - ラクタム及びカーボネート) 、1 7 0 0 (チオエステル) 、1 6 2 0 (エステル) 、1 5 2 0 (ニトロ) 。

工程 1 : トランス - 1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフエニルフ
オスフオラニルメテル) - 3 - (1
(a) - 0 - ニトロベンジルオキシカール
ボニルオキシエチル) - 4 - (ァ メトキシフエニルカルボニルメチル)
- 2 - アゼチジノン

特別 昭53-- 87390(66) - 0 - ニトロペンジルオキシカルポニルオキシエチル〕 - 4 - (クロロカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノン

$$\begin{array}{c}
OR \\
\downarrow \\
O \\
N \\
\downarrow P \phi,
\end{array}$$

工程 F の生成物を例 3 9 の工程 B の方法によつて塩化オキザリルで処理して酸クロライドを得る。

<u>工程 H</u>:トランス・1 - (0 - 二トロペンジルオキシカルボニルトリフエニルフオスフオラニルメチル) - 3 - (1 (a) - 0 - 二トロペンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 4 - (フェニルチオカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノン

$$\begin{array}{c}
OR \\
O \\
O \\
N \\
R
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
O \\
C \\
O \\
OCH,$$

p - メトキシフエニルマグネシウムブロマイドの溶液(4 ml、 0.2 5 モル)を N z 下において乾燥フラスコ中に入れそして 0 ° に信合 切する。 C u I (0.1 1 0 g) を 加え た に混合 物を N z 下で 0.5 時間 指 拌 する。 T H F (5 ml) に 容解した工程 H からのチオエステル (0.2 2 4 g) を 滴加し次で E t 2 O (5 ml) を 加え の で 2 を 4 g) を 物を 0 ~ 5 ° で 4 5 分 排 拌 する。 飽和 N H 4 C と を 加え 次 に 混合 物を 1 5 分 発 空 気 に 関 放 税 拌 する。 C H 2 C t を 加え 次 に 相を C H 2 C で 1 回 抽 出 し 次 に 和 を は の 有機 相 を 乾燥 し 次 に 蒸発 する。 分 離 用 T し に に よ つ て 精製 し て ケ ト ン (0.1 3 8 g) を ほ に よ つ て 精製 し て ケ ト ン (0.1 3 8 g) を ほ

IR cm⁻¹ : 1 7 4 2 (β - ラクタム及び カーボネート) 、 1 6 7 0 (ケトン) 1 6 2 0 (エステル) 、 1 5 2 0 (ニトロ) 。

NMR : 3.9 2 (OCH₃)

15

工程 J : 0 - 二トロベンジル 1 - カルバ - 2
- (p - メトキシフエニル) - 6 α
- [1 (a) - 0 - ニトロベンジルオキ
シカルボニルオキシエチル] - 2 ペネム - 3 - カルボキシレート

トランス・1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフオスフオラニルメチル) - 3 - (1 (a) - 0 - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 4 - (っ

. <u>145</u>

6.8 - 8.3 m (ArH)

<u>工程 K</u>: ナトリウム 1 - カルバ - 2 - (ρ - メトキシフエニル) - 6 α - (1 (a) - ヒドロキシエチル) - 2 - ペネム - 3 - カルボキシレート

特別 昭53— 87390(67)

- メトキシフェニルカルボニルメチル) - 2
- アゼチジノン (0 · 1 3 8 8) をキシレン 6

配に溶解し次に N 。下で 1 4 5 ° の油浴で 1
時間加熱する。混合物を冷却し、溶剤を波圧
蒸発し次に残留物を分離用 T L C によつて精
製して 退化生成物 (0 · 0 1 7 8) 及び回収した
ケトンを前述したようにして 更に 3 時間 キシレン中で加熱して、分離用 T L C (シリカゲル、 5 0 % EtOAc/C。H₁z)による精製後、環化生成物 0 · 0 3 7 8 を得る。全収量 0 · 0 5 4 8 (収費 5 7 %)。

 $IR.cm^{-1}$: 1 7 7 5 (p - 9 / 9 / 4) , 1 7 4 5 (p - 4 / 4 / 4) , 1 7 2 0 (p - 4 / 4 / 4) , 1 6 0 5 (p - 4 / 4 / 4) , 1 5 2 0 (p - 4 / 4) .

 $NMR.\delta$: 1.5 6 $d(CH_3-CH)$, 3.3 dd(C-1 H), 3.6 3 m(C-6H),
3.8 $S(OCH_3)$, 4.2 m(C-5H)5.3 $m(CH_3-CH)$, 5.6 $3(A+CH_2-O)$

【 1 (a) - ヒドロキシエチル】 - 2 - ペネム -3 - カルボキシレートを得る。 UVλ_{max} 3 1 2 (NH₂OH 消放)。 例 4 6

 $\frac{1 - \pi \pi x - 2 - \pi \pi x - 2 - \pi$

<u>工程 4</u>: トランス・1 - (0 - 二トロペンジ ルオキシカルボニルトリフエニルフ オスフオラニルメチル) - 3 - (1 - 0 - 二トロベンジルオキシカルボ ニルアミノエチル) - 4 - (カルボ キシメチル) - 2 - アゼチジノン

1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルポニ ルトリフエニルフオスフオラニルメチル) -3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオキシカルボ ニルアミノエチル) - 4 - (2′ -ヒドロキ シエチル) - 2 - アゼチジノン(0.1 5 8 2 a、 0.2 0 ミリモル) (例えば例 4 3 、工程 1)を、0°に冷却したアセトン5元に容解 する。ジョンズ 試薬 (4 N 溶液 0.1 2 ml) を 3分にわたつて滴加し次に得られた溶液を0° で10分積拌する。イソプロパノール(0.05 ml)を加え次に混合物を更に2分費律する。 反応混合物をCH2CLでうすめ次に沪過する。 沪液を飽和 Na Cl水溶液で洗滌し、乾燥し次に 蒸発して粗製酸 0.1 3 2 9 を得る。 これを 更 に稍製することなしに次の工程に使用する。 $IR/=-+(cm^{-1})$:

> 2300~3500 (NH及び C-0<u>H</u>) 1670~1770 (β-ラクタム、カルバメ-ト及ひ酸カルボニル)

1620(エステルカルボニル)

3

0.1 3 2 0 4) を CH₂CL₂ 5 ml に容解し次に N₂ 下で 0 * に冷却する。塩化オキザリル (0.0 4 0 ml、0.4 4 ミリモル)を 5 分にわたつて簡加し次に D M F 1 滴を加える。混合物を 0 ℃で 5 分それから 2 5 ℃ で単に 1 5 分攪拌する。溶剤及び過剰の塩化オキザリルを減圧蒸発する。残留物は望ましい致クロライドである。これは、精製することをしに次の工程に使用する。

T程C: トランス・1 - (0 - ニトロベンジ ルオキシカルボニルトリフエニルフ オスフオラニルメチル) - 3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオキシカルボ ニルアミノエチル) - 4 - (フエニ ルチオカルボニルメチル) - 2 - ア ゼチジノン 特開 昭53- 87390(68)

..1 3 4 5 及び 1 5 2 0 (NO2)

工程 B: トランス・1 - (0 - ニトロベンジ
ルオキシカルボニルトリフエニルフ
オスフオラニルメチル) - 3 - (1
- 0 - ニトロベンジルオキシカルボ
ニルアミノエチル) - 4 - (クロロ
カルボニルメチル) - 2 - アゼチジ

1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフオスフオラニルメチル) - 3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (カルボキシメチル) - 2 - アゼチジノン(前述した工程から

14.5

$$\begin{array}{c|c}
H & O \\
\hline
O & C - S \\
\hline
O & R
\end{array}$$

1 - (0 - ニトロペンジルオキシカルボニルトリフェニルフオスフオラニルメチル) - 3 - (1 - 0 - ニトロペンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (クロロカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノン(前配工程から)を、CH₂CC₂ 5 ml に溶解し次に N。下で 0 でに冷却する。チオフエノール (0.0 4 5 ml 0.4 4 ミリモル)を加え次にピリジン(0.090 ml、1.1 ミリモル)を簡加する。反応混合物

を 0 で で 5 分 それか 6 2 5 で で 1 5 分 機 伴 する。 次 に CH₂ CC₂ で 5 すめ、 水 で洗 繰 し、 乾 燥 し 次 に 蒸 発 する。 残 留 物 を 密 離 削 と し て 5 0 を EtOAc/C₀ H₀ を 使 用 し て シ リ カ ゲ ル 上 で クロ マ ト グ ラ フ イ ー 処 理 し て 所 望 の 生 成 物 (0.1 0 8 0 を 0.1 2 0 ミ リ モ ル)を 得る。 $IR/=- + \left(\operatorname{cm}^{-1} \right) :$

3 3 0 0 (プロード、NH) 1710~1760(月-ラクタム、カルバメート)

1 7 0 0 (チオエステル)

1620 (エステル)・

1345及び1520(NO2)

<u>工程 D</u>: トランス 1 - (0 - 二 トロベンジルオキシカルボニルトリフエニルフオスフオラニルメチル) - 3 - (1 - 0 - 二 トロベンジルオキシカルボニ・ルアミノエチル) - 4 - (フエニルカルボニルメチル) - 2 - アゼチジ

を乾燥し次に蒸発する。シリカゲル及び 5 0 % E:OA。/ベンゼンを使用した残留物の分離用 T L C は、生成物(2 7 %、 0.0 3 1 ミリモル)及び回収出発物質(2 5 %、 0.0 2 8 ミリモル)を与える。

 $IR/=-+(cm^{-1})$:

3 3 0 0 (プロード、NH) 1 7 1 0 - 1 7 5 0 (月 - ラクタム、カ

1670 (ケトン)

1620 (エステル)

1 3 4 5 及び 1 5 2 0 (NO2)

<u>工程 E</u>: 0 - ニトロペンジル - 1 - カルバ - 2 - フェニル - 2 - ペネム - 6 α - (1 - 0 - ニトロペンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 3 - カルボキシレート

フェニルマグネシウムプロマイドの窓ででのようでは、 2.6 ml)を N。下 0。にか却する。沃化第一銅合物を 0。で3 5 時間 はまする。 ア H F 2 ml 中の 1 - (0 - ニトロオンジルオキシカルボニルトリフエニルフオンジルオキシカルボニルアミノエテル) - 4 - (1 - 0 - 1) アゼチジノン(6 4 mg、 0.0 7 1 時間 物を 0 でで1 時間 物を 0 でで1 時間 物を 0 がを 加えた でに 混合物を 0 がまた の分 機 性 で と の分 機 性 する。 合した 有機 抽出 を CH₂CL2で 2 回抽出する。 合した 有機 抽出

$$\begin{array}{c}
H \\
NR \\
0 \\
C \\
C \\
R
\end{array}$$

・・(・0 - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフエニルフオスフオラニルメチル) - 3 - (1 - 0 - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (フエニルカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノン(42 PM にんりを、キシレン5 Wに間に、N、下におきそして140°で1時間加熱する。キシレンを滅圧下で除去したに残かを分離用TLC(シリカゲルG、50をEtOAe/ベンゼン)によつて精製して所線の生

成物 (6 mg , 0.0 1 0 ミリモル) 及び回収出 発物質 (2 2 mg , 0.0 2 5 ミリモル) を得る。 IR/ニート(cm⁻¹) :

3 3 5 0 (プロード、 N-H)

1 7 7 0 (# - ラクタム)

1720 (エステル及びカルパメート)

1 6 1 0 (C=C)

1525及び1345(NO2)

NMR/CDCs (8):

7.0 0 - 8.2 0 (m, ArH)

5.2 0 - 5.8 0 (m . ArCHz)

.5.0 1 (プロード、NH)

 $4.33(m, C_5-H)$

3.5 8 (m , C - H)

3.3 3 (q , C, -H)

1.4 8 (d , CH₃)

<u>工程 F</u>: 1 - カルバ - 2 - (フエニル) - 2 - ペネム - 6 α - (1 - アミノエチ ル) - 3 - カルボキシレート

-51

ルオキシカルボニルトリフエニルフオスフオラニルメチル) - 3 - (1 - 0 - ニトロペンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (p - メトキシフエニル) - 2 - アゼチジノン

$$\begin{array}{c|c}
H \\
NR \\
O \\
C - S \\
\downarrow \\
R
\end{array}$$

10

$$\begin{array}{c}
H \\
NR \\
O \\
O \\
C \\
C \\
C \\
C \\
R
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
O \\
O \\
CH_3 \\
O \\
CH_3
\end{array}$$

フェニルマグネシウムプロマイドの代りに 20 p-メトキシフエニルマグネシウムプロマイ 特別 昭53— 87390 **(7**0)

工程 F の生成物(1 mg、0.0 0 1 7 ミリモル)を p - ジオキサン 2 ml、E t OH 0.2 ml及び H t O 2 ml 化溶解する。混合物を N t 下で 1 時間 3 5 0 mm で光分解する。溶液を E t OA c 1 0 ml づつで 3 回抽出し次に水溶液を凍結乾燥して 1 - カルバ・2 - (フェニル) - 2 - ペネム - 6 - (1 - アミノエチル) - 3 - カルボキシレートを得る。

UV 1 max 297 nm.

例 4 7

1 - カルバ - 2 - (p - メトキシフエニル)
- 2 - ペネム - 6 α - (1 - アミノエチル)
- 3 - カルボキシレート

工程 A: トランス・1 - (0 - ニトロベンジ

ドを使用する以外は例 4 0 の工程 D の方法によつて、所望のケトンが得られる。

 $I \cdot R / = - + (cm^{-1})$:

3 3 0 0 (7 D - F , NH)

1 7 1 0 - 1 7 5 0 (/ - ラクタム、カ ルパメート)

1660 (ケトン)

1620 (エステル)

1345及び1520(NO2)

NMR/CDCL, (8):

6.8 - 8.2 (m, ArH)

5.1 - 5.8 (m 、 A+CH2 及び NH)

3.7 7 及び 3.8 7 (2 個のシングレット OCH₃、 2 個の異性体)

1.0 7 及び 1.2 7 (2 個のタブレツト、 CH₃ 、 2 個の異性体)

2.7 m (CH2-C)

2.9 m (C-3H)

<u>工程 B</u>: トランス - 0 - ニトロペンジル - 1 - カルバ - 2 - (p - メトキシフエ ニル) - 2 - ペネム - 6 - (1 - 0 - ニトロベンジルオキシカルボニル アミノエチル) - 3 - カルボキシレ

_ k

1.2

$$\begin{array}{c}
H \\
NR \\
O \\
C \\
C \\
C \\
P \\
\phi
\end{array}$$

OCH,

p - メトキシフエニルケトンに対する例 4 0 の工程 E の方法によつて、所望の環化合 物が得られる。

=

工程 B の生成物をジオキサン 1 ml、 E t O H 0.2 ml 及び H 2 O 1 ml 化溶解 し、 1 0 多 P d/C 触媒 1 吻を加え次に混合物を 4 0 封度で 4 5 分 水 素添加する。 触媒を沪過し次に少量の水で洗滌する。 沪液及び洗液を E t O A o で 3 回抽出し次に水性相を凍結乾燥して 1 - カルバー2 - (p-メトキシフエニル) - 2 - ペネム・6 α - (1 - アミノエチル) - 3 - カルボキシレートを得る。

 UV_{max} 3 1 0 nm

例 4.8

<u>工程 4</u>: 0 - ニトロベンジル - 2 - ヒドロキ シエチルフエニルアセテートの製造 特開 昭53- 87390(71)

IR/=-+(cm,):

3 3 5 0 (7 D - F , N - H)

· 1 7 7 0 (# - ラクタム)

1720 (エステル)

1 6 0.5 (C=C)

1525及び1345 (元2)

NMR/CDCLs (8):

6.8 - 8.3 (m, ArH)

5.2 - 5.8 (m , ArCH₂)

3.8 3 (s , OCH₃)

3.3 dd (C-1H)

3.5, m (C-6H)

4.2 5 m (C-5 H 及び C H₃ - C - H)

<u>工程 C</u>: 1 - カルパ - 2 - p - メトキシフエ ニル - 2 - ペネム - 6 α - (1 - ア ミノエチル) - 3 - カルポキシレー

 $\begin{array}{c}
\phi & OH \\
CO_1CH_2 - \bigcirc \\
NO_2
\end{array}$

<u>工程 B</u>: 2 - 0 - ニトロベンジルカルボキシ ヒドロアンナムアルデヒドの製造

無水の塩化メチレン10m4中のピリジニウ ムクロロクロメート(1.0ミリモル)の攪拌 懸濁液に、一度に、無水塩化メチレン 1 5 ml 中の工程Aのアルコール(0.6 6 ミリモル) の溶液を加える。混合物を需素雰囲気下25 でではげしく 3 時間静挫する。反応混合物に 無水のジエチルエーテル 5 0 mlを加え次に溶 液をゴム状残留物から傾腐分離する。残留タ - ルを更に Et₂O(3×25 ml) で抽出する。 抽出液を合しそして Ει20 で溶離するエーテ ル碌潤フロリシルの短カラムに通す。炉液を 蒸発して純粋なアルデヒド生成物を得る。 例 4 9

前述した諸例の方法によつて、本発明の化 合物の製造に有用な次の懺換アゼチジノンチ オエステルが得られる:

5)

R=0-ニトロベンジル φ=7x=.h

$$CH_{3} - CC = CCH_{2}$$

$$CH_1 = 0 - C - OCH_2 - C$$

$$CH_3 \times H - C - OCH_2 - NO_2$$

7)

$$\begin{array}{c}
O \\
NH - C - OCH_2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
NO_2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
O \\
\parallel \\
CH_2
\end{array}$$

$$NH - C - O - CH_2 - O \\
NO_2$$

- 例45の工程 A からの(内異性体をもつて 出発しそして工程B~Hに脱明した方法を 使用する。
- (2) 例 4 5 工程 A ~ H に説明したようにする。
- (3) 別8の工程8の生成物(月-異性体)を もつて出発し、例45の工程 A ~ H の方法 による。
- (4) 例8の工程Dの生成物をもつて出発し、 アセトアルテヒドの代りにフオルムアルデ ヒドを使用する以外は例8の工程8の方法 によりそして生成物を例 4 5 の工程 A ~ H にのべた方法に対する出発物質として使用
- (5) β-生成物を例 4 5 の工程 A ~ H にのべ た方法に対して使用する以外は(4)と同じ。
- (6) 例 4 6 の工程 A ~ C にのべたようにする。
- (7) 例8の工程をの生成物(ガー異性体)を もつて出発する以外は、例43、工程A~ 1及び例46の工程A~Cにのべたように

第Ⅳ表の脚注

フォルムアルデヒドをアセトアルデヒド の代りに使用して例8の工程をから得られ た生成物を使用しそして例 4 3 工程 A ~ I 例46工程 A~ C にのべた方法を使用する。

الت

- (9) ヒドロシンナムアルデヒドをアセトアル デヒドの代りに使用して例8の工程をから 得られた反応物を使用しそして例45の工 程A~Hにのべた方法による。
- 00 例48の工程Bのアルデヒド生成物をア セトアルデヒドの代りに使用して例8のエ 程をから得られた生成物を使用しそして例 45の工程A~Hにのべた方法による。
 - (1) プロピオンアルデヒドをアセトアルデヒ ドの代りに使用して例8の工程をから得ら れた生成物を使用しそして例45、工程A ~Hにのべた方法を使用する。

例 5 0

15

前述した賭例にのべた方法によつて、本発 明の次の化合物(I)が得られる。方法に関する 備考は第V袋に対する脚注に示す。第V表は 例38の表に対する補充である。

$$R^{1} \xrightarrow{R^{2}} \stackrel{H}{\longrightarrow} CooR$$
 (I)

化合物	<u>R '</u>	<u>R²</u>	<u> </u>	R
. 1).	CH ₃ OH	H	OCH ₃	Na
			•	

2)
$$CH_3 \longrightarrow H$$
 H

3) $CH_3 \longrightarrow OH$ H
 $CH_2 - N \subset CH_3$ H

4)
$$CH_3 \longrightarrow OH$$
 H CH_2OH Na

6)
$$CH_3 > C < H$$

$$H \qquad \qquad CH_2 - NH - CH_3 \qquad H$$

$$CH_3 \longrightarrow CH_3 \qquad H \qquad \qquad CH_3 - N - CCCH_3 \qquad H$$

9)
$$CH_3 \subset C \subset H$$
 $H \subset CH_3$ $H \subset CH_3$

10)
$$CH_3 C < H$$

$$CH_2 - N CH_3$$

Na

· Na

$$O = C - OCH_2CH_2 - NH_2$$

$$-CH_2 - N = C - NH_2$$

H

i

$$CH_2 - N = C - NH_2$$

$$- \underbrace{ \begin{array}{c} -CH_1 - N - C = NH \\ CH_3 & H \end{array}}$$

$$CH_3 \searrow OH$$

$$CH_2 N - C = N h$$

.

$$CH_1 \longrightarrow H$$

特別 阳53— 8739(

$$CH_3$$
 H H CH_3 H H CH_4 H H CH_5 H H CH_5 H H CH_5 H H CH_5 CH_6 CH_7 CH_8 CH_8

3 2)	c_{H}	. H	- C <u>=</u> C H	Na
3 3)	CH3 OH	H .	- C≡ CCH ₂ NH ₂	<i>H</i>
3 4 }	CH ₃ H	Н		Na
35)	C H ₂	Н	-C,	н .
3 6)	CH ₈	н .	$\langle \hat{n} \rangle$	Н .
3 7)	CH3 H	Н	⟨ ₀ ⟩ _{CH,}	Na
38)	CH ₃	H	$-\langle \rangle$	Na.
391	$CH_s \longrightarrow H$	Н	$\langle \rangle$	Na
	ĊH H	и.		Na



42)

$$CH_3$$
 H
 OH

$$CH_2 \longrightarrow H$$

$$CH_3$$
 CH_3 H

$$CH_3$$
 OH H

$$CH_3 \longrightarrow CH$$

$$CH_3 \longrightarrow OH$$
 H

$$H \longrightarrow N$$

$$\begin{array}{c|c}
 & N & a \\
 & & \\
 & & \\
 & C & H_3
\end{array}$$

$$CH_3 \longrightarrow N$$
 CH_3



48)
$$CH_3 \longrightarrow CH$$

$$C H_2 - N C H_3$$

$$CH_2OH$$

$$-CH_2-NH_2$$

$$C H_2 N - C \begin{cases} C H_3 \\ C H_3 \end{cases}$$

$$- \bigvee_{H_z - N = C - N H_z} C - N H_z$$

5 6) - CH₂ OH

H

5 7) $-CH_2-OH$

$$-CH_2 - N - C = NC$$

H

C H₁ N=C - N -

CH₃

5 9) - CH₂ OH

$$-C \equiv C - C H_2 N H_2$$

12

64).. - CH₂OH

7

Н

6 5)

- C H₂ O H

H

. .

66)

Νa

67)

- C H₂ O H

Na

68)

- CH2OH .

H

₹,

Na

69)

- C H₂ O H

H

H

*ا*ر پ

H

Na

7 0.)

- CH₂ OH

TN(",

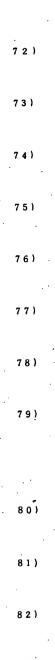
71)

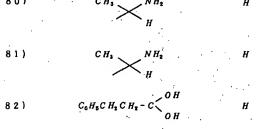
CH₃ NH₂

H

-{_}-осн,

Ħ





86)
$$C_0H_2CH_2-C = OH$$
 H CH_2-NH_2 Na

87) $C_0H_2CH_2-C = OH$ H $CH_2-N=C = H$

(88) $C_0H_5CH_2CH_2-C$		•	•
	88)	C 6 H 5	C H ₂ C H ₂ - C O H

$$- \underbrace{ NH - C = NH}_{CH_3}$$

$$89) C_0 H_5 C H_2 C H_2 - C < \frac{H}{OH}$$

90)
$$C_0 H_0 C H_1 C H_2 - C < H_0 C H_1$$

9.1)
$$C_0H_5CH_2CH_2-C$$
 OH

$$\stackrel{H}{\longrightarrow} CH^3 - OH$$

92)
$$C_0 H_5 C H_2 C H_2 - C < \frac{H}{O H}$$

93)
$$C_6 H_5 C H_2 C H_2 - C < H$$

$$\langle \rangle_{H}$$

$$\sqrt{s}$$

95)
$$C_0 H_5 C H_2 C H_2 - C < \frac{H}{O H}$$

96)
$$C_0 H_5 C H_2 C H_2 - C < H O H$$

97)
$$C_0 H_0 C H - C H_2 - C$$

$$COONa$$

98)
$$C_0H_5CH-CH_2-C < OH$$

$$COONa$$

99)
$$C_0 H_5 C H - C H_2 - C \begin{cases} O H \\ COONa \end{cases}$$

H

H

$$-\langle \rangle$$
-CH₂ NHCH₃

$$\begin{array}{ccc} C_0 H_0 CH - CH_2 - C & OH \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ COONa & & & \\ \end{array}$$

$$-CH_1 - NH_2$$

$$\begin{array}{cccc} C_0 H_0 & CH - CH_1 - C \\ & & \\ & & \\ COON a \end{array}$$

. .

	•	. 20	•	44.17	
	103)	C _o H ₅ CH - C H ₂ - C O H		特別 - C H ₂ - N - C C N E	
	104)	$C_0H_0CH - CH_2 - C$ COONa	Н	$- C H_1 - N - C \stackrel{N}{\leftarrow} H$ $C H_1$, H
	105)	$C_0H_5CH-CH_2-C$ OH $COON_0$	Н .	$- \bigcirc CH_1 - N - C \bigcirc H$	
•	106)	$C_0H_5CH-CH_2-C$ COON C	Н	C H ₃	. Na
	107)	OH C, H, CH - C H, - C H COONa	Н	CH ₃	Н
	108)	$C_0 H_0 CH - CH_2 - C \Big _{H}$ $COON_0$	Н	$CH_2 - N < E_t$	Н
	109)	$C_0 H_0 CH - CH_2 - C < H$ $COON_4$	Н	- C≡C - H	. N a
	110)	$C_0 H_5 CH - CH_2 - C $ $COON_4$	Н	-(н
	111)	$C_0 H_1 CH - C H_2 - C < H$ $COON_0$	H	-	Н
	112)	$C_0 H_5 CH - CH_2 - C < H$ $COON_a$	 H .		. N a
	113)	$C_0 H_5 CH - CH_2 - C < H$ $COON_a$	Н	$\prec_s^{\scriptscriptstyle N} \bar{\nearrow}$	N a
	11,4)	$C_0 H_5 CH - C H_2 - C < H$ $COON_0$	Н	CH,	Н
	115)	$C_0H_0CH-CH_2-C$ $COON_0$	Н	CH_0 N CH_3	H
	116)	$C_0 H_5 CH - CH_2 - C \begin{cases} OH \\ H \end{cases}$ $COON_a$	H	C H ₃	Na

$$CH_3-CH_2-C H_1$$

25

. .

$$CH_3 - CH_2 - C < H$$

$$C H_2 - N < C H_3$$

Н

$$\begin{array}{ccc} CH_3-CH_2-C \\ \end{array}$$

$$CH_3-CH_2-C \downarrow_H^{OH}$$

$$\begin{array}{ccc} 1 & 2 & 2 & 1 \end{array} \qquad \begin{array}{cccc} C & H_3 & - & C & H_2 & - & C \\ \end{array} \qquad \begin{array}{ccccc} H & & & & & \\ \end{array}$$

$$CH_3 - CH_2 - C \searrow_H^{OH}$$

$$- C H_2 - N H - C H_3$$

ات

$$CH_3 - CH_2 - C < \frac{OH}{H}$$

$$- C H_2 - N H_2$$

H

$$CH_3 - CH_2 - C < H$$

$$- C H_2 - N = C - N H_2$$

$$\downarrow H$$

$$CH_3CH_2-C < H$$

$$- C H_2 - N = C - N H_2$$

$$CH_3-CH_2-C H_2$$

H

$$CH_2 - N - C = NH$$

$$CH_3 \qquad H$$

$$CH_3 - CH_2 - C$$
 H

$$CH_3 = CH_2$$

$$CH_3 - CH_2 - C H_2 - H$$

$$\stackrel{H}{\longrightarrow} NH_2$$

$$CH_3 - CH_2 - C < H$$

$$\langle \langle \langle \rangle \rangle$$

N a

$$CH_3 - CH_2 - C \downarrow H$$

$$\langle s \rangle$$

$$CH_1-CH_2-C < 0H_1$$

$$\langle V \rangle$$

$$CH_1 - CH_2 - C < OH$$

Na

• ;

第V表に対する脚注

- (2) 例 4 6

10

(3) 第 N 表の化合物 1 、 2 または 3 をもつて 出 発 1. そして

$$(LiCu (CH_2 - N < \frac{CH_3}{CH_3})_2$$

の 1 当量を工程 I のグリニヤール試薬 -Cu I 複合体の代りに使用する以外は例 4 5 の工程 I ~ K の方法による。

(4) 第 N 表の化合物 1 、 2 または 3 をもつて 出発しそして

を工程」における

CH₃O - MgBr

の代りに使用し次で壌化前にシリル保護 恭 を加水分解する以外は例 4 5 の工程 1 ~ K

の方法による。

- (5) ジョンズ試薬による相当する酸へのアルコールの酸化、0 ニトロペンジルエステルとしての酸官能の保護放び脱保をはなけるような瑕化及び脱保をによって化合物 4 に対する中間体とレオキシルボニルトリフエニルフオスフォンシー・コー・コー・コー・コー・コー・コー・コー・コー・エールカルボニルト・2 アゼチジノン(4) から。
- (6) クロロ誘導体へのメシレートの変換及び CH₃NH₂ による憧換次で例 4 5 の工程 J 及 び K におけるようなメチルアミノケトンの 銀化及び脱保機によつて(5)における(4)から。
- (7) NaN, Kよる 置換及び形成されたアジドのアミンへの環元次で例45の工程J及び

Kにおけるような瑕化及び脱保機によつて(6)におけるメシレートまたはクロロ誘導体から。アミンは環化前に 0 - ニトロベンジルカルバメートとして保護し得る。また、ケト・アジドそれ自体を瑕化し次で還元的脱保機することができる。

(8) メシレートを CH,NH: の代りにイソプロ ピルアミンで値換する以外は (6) に対するよ りにする。

(9)
$$LiCu$$
 (CH_3) CH_3) CH_3

$$LiCu \left(\begin{array}{c} CH_2 - N \begin{pmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{array} \right)_2$$

の代りに使用する以外は(3)におけるように する。

$$B_{\tau} - M_g \stackrel{\text{\tiny CH}_2}{\longrightarrow} CH_3$$

ロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 4 - (p - カルボキシフエニルカルボニ ルメチル) - 2 - アゼチジノンから。

- (15) 酸を 2 (0 二トロペンジルオキシカルボニルアミノ) エチルアミンのアミド
 に変換する以外は化合物(14)に対するように
- 116) グリニヤール試薬のメタ異性体を使用する以外は化合物(5)に対するようにする。

$$H - C \nearrow OE t$$

による処理によつて化合物(7)から。

。 による処理によつて化合物(7)から。

NH

Q9 H-C-OE! による処理によつて化合物(6)から。

NH

(XI) H-C-OE: による処理によつて化合物(8)

を工程」における

- の代りに使用する以外は例 4 5 におけるようにする。
- (1) グリニヤール試楽として

を使用して化合物(5)に対するようにする。

- (2) グリニヤール試薬のオルト異性体を使用して(4) におけるようにする。
- (13) グリニヤール試楽のオルト異性体を使用 して化合物(11)に対するようにする。
- (14) 2-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)-エタノールによるエステル化、次に例 4 5 の工程 J 及び K におけるような瑕化及び脱閉鎖によつて、化合物(5) に対する中間体である 1 (0 ニトロベンジルオキシカルボニルトリフエニルフオスフオラニルメチル) 3 (1 0 ニト

から

(21) 第 N 表の化合物 1 、 2 また 3 をもつて出 金 L そ L て

の1当最を工程 / における有機金属試薬と して使用しそして生成物を

で処理する以外は例 4 5 の工程 I ~ K の方法による。

€2 第 N 表における化合物 1、2 または 3 を もつて出発しそして C2-Mg ~ を工程 1 における

の代りに使用する以外は、例 4 5 の工程 I ~ K の方法による。

$$LiCu \left(\begin{array}{c} H \\ H \end{array} \right) CH_2 - N \left(\begin{array}{c} SiMe \\ SiMe \end{array} \right)_2$$

の1当費を工程 / における有機金属試薬として使用する以外は化合物(3)に対するようにする

を使用して化合物四に対するようにする。

(25) 工程 1.において

$$LiCu \left(\underbrace{CH_3}^{SiMe_2} \right)_2$$

・の1当最を使用して化合物のに対するよう にする。

$$C \stackrel{C}{\longrightarrow} C \stackrel{H_3}{\longrightarrow} C \stackrel{H_$$

を使用して化合物(22)に対するようにする。

$$Ce M g \longrightarrow C H_2$$

$$C H_3$$

を使用して化合物のに対するようにする。

$$LiCu \left(-C \equiv C - CH_2 - N < SiMe \atop SiMe \right)$$

を使用して化合物の対するようにする。

(34) 工程1におけるグリニヤール試薬として

$$B \tau - M g$$

を使用して化合物(1)に対するようにする。

- [56] 工程 I の方法に LiCu (LN)) を使用して化合物(3)に対するようにする。
- (37) 工程 1 の方法に L:Cu (CH₃) を使 用して化合物(3)に対するようにする。
- 10 (34) 工程 I の方法に LiCu (一/S)) を使用して化合物(3)に対するようにする。
 - 69 工程 1 の方法に LiC* (📆), を使用して化合物(3) に対するようにする。
 - 40 工程 I の方法に LiCu (s^N), を使用する化合物(3)に対するようにする。

$$LiCu \left(H - CH_2 - N \right)_{2}^{E t}$$

を使用して化合物四に対するようにする。

$$LiCu \left(\underbrace{H}_{CH_2OEt} \right) \ _2$$

を使用して化合物のに対するようにする。

$$LiCu \left(\begin{array}{c} H \\ C_5 H_5 \end{array} \right)$$

を使用して化合物のに対するようにする。

を使用して化合物図に対するようにする。

- (32) 第 N 表の化合物 1 または 2 をもつて出発してそして LiCu (-C≡ CH), 2 当量を工程 I におけるグリニヤール試薬 Cu I 複合体の代りに使用する以外は例 4 5 の工程 I ~ K の方法による。
- (33) 例 4 5 の工程 1 の方法に

を使用して化合物(3)に対するようにする。

- (12) 工程 I の方法に LiCu (ペン)。 を使用 して化合物(3)に対するようにする。

て化合物(3)に対するようにする。

(44) 工程 I の方法 IC LiCa ((N))。 を使用し CH

て化合物(3)に対するようにする。

(45) 工程 I のグリニヤール試薬として $B_{T}M_{g} \stackrel{N}{\swarrow}_{N}$

を使用して化合物(1)に対するようにする。

(46) 工程 I の方法に LiCu (- (N)) を使用

して化合物(3)に対するようにする。

(17) 工程 I の方法に

を使用して化合物(3)に対するようにする。 工程1の方法に

$$LiCu \left(\begin{array}{c} CH_3 \\ N \\ N \end{array} \right)_2$$

15

を使用して化合物(3) に対するようにする。 49) 第 № 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 しそして工程 I におけるグリニヤール試薬 を使用して例 4 5 の工程 I ~ K の方法によ

- する以外は化合物(4)に対するようにする。
- 64° 第 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発
 - 600 朝 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 する以外は化合物 図に対するようにする。
 - (61) 湯 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 する以外は化合物 30% に対するようにする。
 - 623 第 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 する以外は化合物 (31) に対するようにする。

 - する以外は化合物ののに対するようにする。
 - 64) 第 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 する以外は化合物 53 に対するようにする。
 - (5) 男 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 する以外は化合物 (56) に対するようにする。

 - 677 第 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 しそして工程 I における有機金属試薬とし

を使用して例 4 5 の工程 I ~ K の方法によ

特別 昭53- 87390 (86) する以外は化合物(8) に対して説明したよう

- 55) 化合物 5 3 をもつて出発する以外は化合物 677 に対して説明したようにする。
- 56) 化合物 5 3 をもつて出発する以外は化合物 (10) に対して説明したようにする。
- 57) アミジネーテング剤として

$$H - C \bigvee_{O \in L}^{N - C H}$$

を使用して化合物 5 3 をもつて出発する。 58 化合物 5 3 をもつて出発しそしてアミジネーテング剤 (amidinating agent) とし

$$HC = OE t$$

を使用する以外は化合物ので対して説明した方法による。

59 第 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 する以外は化合物 図に対するようにする。

المستنان

る。

BM 第 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 する以外化合物 (11) に対するようにする。

69 第 N 表の化合物 4 または 5 をもつて出発 する以外化合物 43 に対するようにする。

- (70) 第1V表の化合物 4 または 5 をもつて世発 する以外化合物(48)に対するようにする。
- (71) 例 4 7
- (72) 第 N 表の化合物 6 または、7 をもつて出発 する以外化合物(4)に対するようにする。
- (7) 第N表の化合物 6 または 7 をもつて出発 する以外化合物(5) に対するようにする。
- 774 第 N 表の化合物 6 または 7 をもつて出発 する以外化合物(3) に対するようにする。
- (75) 第N表の化合物 6 または 7 をもつて出発 する以外化合物 (24) に対するようにする。
- (76) 第 N 表の化合物 6 または 7 をもつて出発 する以外化合物 220 に対するようにする。
- (T7) 第1V 表の化合物 6 または 7 をもつて出発 する以外化合物 (31) に対するようにする。

特別 昭53~ 87390 (87) で処理するととによつて化合物86から。

する以外化合物のに対するようにする。

179 第Ⅳ表の化合物 6 または 7 をもつて出発 する以外化合物40に対するようにする。

- 80 第Ⅳ表の化合物 6 または 7 をもつて出発 する以外化合物42に対するようにする。
- (RI) 第 N 表の化合物 6 または 7 をもつて出発 する以外化合物4個に対するようにする。
- 823 第 N 表の化合物 9 を使用しそして例 4 5 の工程I~Kの方法を使用する。
- (R) 第 N 表の化合物 9 をもつて出発する以外 化合物(3)に対するようにする。
- 84 第N表の化合物 7 をもつて出発する以外 化合物(4)に対するようにする。
- 8 № 表の化合物 9 をもつて出発する以外 化合物(5)に対するようにする。
 - 667 第 N 表の化合物 9 をもつて出発する以外 化合物(7)に対するようにする。

84) 第 N 表の化合物 9 をもつて出発する以外 化合物(40)に対するようにする。

- 関 第Ⅳ表の化合物 9 をもつて出発する以外。 化合物(4)に対するようにする。
- 版 第 VI表の化合物 9 をもつて出発する以外 化合物的に対するようにする。
 - 877 第N表の化合物 10をもつて出発しそし 、 て例 4 5 の工程 J ~ K の方法による。
 - (場) 第Ⅳ表の化合物 10をもつて出発する以 外化合物(3)に対するようにする。
 - BM 第N表の化合物10をもつて出発する以 外化合物(6)に対するようにする。.
 - (100) 第1/表の化合物 1 0 をもつて出発する以 外化合物の次対するようにする。
- (101) 第N表の化合物10をもつて出発する以 外化合物(9)に対するようにする。
 - (102) 第17表の化合物10をもつて出発する以 外化合物(10)に対するようにする。

$$CH_3 - C < NH$$

- 化合物(21)に対するようにする。
- 幽 第Ⅳ表の化合物9をもつて出発する以外 化合物四に対するようにする。
- SOJ 第1V表の化合物 9 をもつて出発しそして

$$LiCu = \begin{pmatrix} Si(CH_3)_2 \\ \\ CH_3 & CH_2 - N - Si(CH_3)_2 \end{pmatrix}_2$$

の1当量を使用して化合物的に対するよう にする。

(91) 第N表の化合物 9 をもつて出発しそして 工程」におけるグリニヤール試楽として

を使用して化合物のに対するようにする。

- ®の 第N表の化合物 9 をもつて出発する以外 化合物35万尺対するようにする。
- BN 第Ⅳ表の化合物 9 をもつて出発する以外 化合物の化対するようにする。...

により処理することによつて化合物 (100) か

$$H \sim C \begin{cases} NH \\ OE \end{cases}$$

による処理によつて化合物(99)から。

(105) 第N表の化合物(00をもつて出発しそして 化合物(8)に対してのべたような方法によつ てそして得られたアミンを

$$HC < \frac{NH}{OE}$$

で処理することによる。

(106) 弟 N 表の化合物 1 0 をもつて出発する以 外化合物四に対するようにする。

- (107) 第17表の化合物 10をもつて出発する以 外化合物のに対するようにする。
- (108) 第 17 表の化合物 1 0 をもつて出発する以 外化合物のに対するようにする。
- (109) 第 N 表 の 化 合 物 1 0 を も つ て 出 発 す る 以 外化合物のに対するようにする。

特朗 昭53- 87390(88)

(110) 第 N 表の化合物 1 0 をもって 世発する以外化合物 550 に対するようにする。

(III) 第 N 表の化合物 1 0 をもつて出発する以外化合物 (36) に対するようにする。

(III2) 第 IV 表の化合物 1 0 をもつて出発する以外化合物 600 に対するようにする。

(113) 第 N 表の化合物 1 0 をもつて出発する以外化合物(2) に対するようにする。

(114) 第 N 表の化合物 1 0 をもつて出発する以外化合物(3) に対するようにする。

(US 第 N 表の化合物 1 0 をもつて出発する以外化合物(M)に対するようにする。

(116) 第 N 表の化合物 1 0 をもつて出発する以外化合物 480 に対するようにする。

(IIT) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発しそして工程 I におけるグリニヤール試薬として・C_o H₃ M_g B₇ を使用する以外は例 4 5 の工程 I ~ K の方法による。

(118) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物(3) に対するようにする。

(mg) 弟 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物 (4) に対するようにする。

(121) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以 外化合物 0.3 に対するようにする。

(122) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物(5) に対するようにする。

B + M g -

CH2 OS i t BuMe2

を使用する以外は化合物(5)に対してのべた 方法を使用する。

(123) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物(6) に対するようにする。

(124) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物(7) に対するようにする。

によるアミド化によつて化合物 124から。

(126) >—c[⊗]NH

10

による処理によつて化合物124から。

による処理によつて化合物 1 2 3 から。(128) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物 (24) に対するようにする。

(123) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以 外化合物 800 に対するようにする。

(120) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物 85 に対するようにする。

(131) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物 (88) に対するようにする。

(132) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物(2) に対するようにする。

(133) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物(46) に対するようにする。

(134) 第 N 表の化合物 1 1 をもつて出発する以外化合物(48) に対するようにする。

例 5 1

医薬組成物の製造

	77 DE	PH333—	8 / 3 9 0 (89)
エム‐3‐カルボン酸			500 mg
投资水			2 m2
艮科溶液			

1-カルバ-2-(ヮ-アミノメチルフエニル) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-ペン-2-

エム-3-カルボン酸・ 1-0 029 ヒドロキシプロピルメチルセルローズ 5 119

殺菌水 1 mlにする

耳科溶液 1-カルバー2-(ァーアミノメチルフエニル) - 6 - (1' -ヒドロキシエチル) - ペン-2-

エム-3-カルボン酸 100 7 ベンザルコニウムクロライド 0.1 19

殺菌水 1 meにする 局所軟膏

1-カルバ-2-(ァ-アミノメチルフエニル) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - ペン - 2 -

エム・3 - カルボン酸 100 0 119 ポリエチレングリコール 40000・S・P 400 7

ポリエチレングリコール 400U·S·P

・6-(1'-ヒドロキシエチル)-ペン-2-

括性成分を鱗酸ニカルシウム、ラクトーズ

及び約省のとうもろこし酸粉と混合する。次

に、混合物を15%とりもろこし澱粉ペース

ト(6号)で顆粒化し次に粗いスクリーン処

理する。それを45℃で乾燥し次に低16ス

クリーンを通してスクリーン処理する。残り

のとうもろとし酸粉及びステアリン酸マグネ

シウムを加えそして次に混合物をそれぞれ 800号の直径約0.5吋の錠削に圧搾する。

1-カルバ-2-(p-アミノメチルフエニル)

- 6 - (1'-ヒドロキシエチル)-ペン-2-

エム-3-カルボン酸

燐酸ニカルシウム

非経口的密液 アンプル

ラクトーズ (ひ・8・2)

とうもろとし歳粉 (U·S·P)

前記処方における活性成分は、単独でまた は他の生物学的に活性な成分例えばリンコマ イシン、ペニシリン、ストレプトマイシン。 ノポピオシン、ゲンタマイジン、ネオマイシ ン、コリスチン、及びカナマイジンのような 他の抗菌剤またはプロベンシドのような他の 治療剤と組合せて投与することができる。

出願人 : メルク エンド カムパニー インコーボレーテツド

代理人:



第1頁の続き

同

優先権主張 201976年11月19日30アメリカ国 (US)30743370 ☎1977年10月19日☎アメリカ国 (US) 30843171

70発 明 者 フランセエス・アイリーン・ブ ウフアード アメリカ合衆国ニユージヤーシ イ・スコツチ・プレインズ・ク ーパー・ロード1521 デイヴイツド・ブルース・ラン

ドルフ・ジョンストン アメリカ合衆国ニユージヤーシ イ・ワーレン・ラウンド・トツ プ・ロード53

手 統 補 正 曹

昭和53年 2月16日

特 許 庁 長官 熊 谷 善 二 殷 .

- 1. \$P(n) 表示昭和 52 年 特 許 願 第 1 3 8 4 5 4 号
- 2. 発明の名称

1-カルバー2-ペネム-3-カルボン酸

3. 補正をする名

事件との関係 特許出願人 住所 アメリカ合衆国。ニュージャーシイ。ローウェイ イースト リンカーン アヴェニュー 126

氏 名 メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド

4. 代 型 人

(〒100) 住所 東京都千代田区丸の内3の2の3・富士ビル510号室

瓜名 弁理士 岡 部 正 夫 (6444) 電話(213) 1 5 6 1 ~ 1 5 6 5

- 5. 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」の欄
- 6. 補正の内容 別紙のとおり

(1)明細書第45頁の式を下記の通り訂正する。